

Evre I Over Granüloza Hücre Kanserli Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

The Clinicopathological Characteristics of Stage I Granulosa Cell Ovarian Cancer

Yakup Bozkaya¹, Mutlu Doğan¹, Nebi Serkan Demirci¹, Gokmen Umut Erdem¹, Nuriye Yıldırım Özdemir¹, Nurullah Zengin¹

Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 04.11.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 28.11.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.51423

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizdeki evre 1 over granüloza hücreli tümör (GHT) hastaların klinik verileri eşliğinde tedavi ve takip uygulamaları ile bunların sonuçları tartışılmıştır.

Yöntem: Temmuz 2006 - Aralık 2015 yılları arasında kliniğimizde evre 1 GHT tanısı alan 15 hasta klinikopatolojik özellikleri, uygulanan tedaviler ve uzun süreli takip sonuçları açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Medyan yaşı 52 (24-71) idi. FIGO Evreleme Sistemine göre 9 hasta evre IA iken 6 hasta evre IC idi. Hastaların yarısı (53.3%) uterin kanama ile başvurdu. En sık (73.3%) yerleşim yeri ise sol over idi. Cerrahi tedavi olarak 10 hastaya total abdominal histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu+omentektomi, 2 hastaya sadece total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi ve 3 hastaya ise fertilitate koruyucu cerrahi uygulanmıştı. 3 hastada perinöral invazyon (PNI) ve 2 hastada lenfovasküler invazyon (LVI) saptandı. Endometrium histopatolojik değerlendirilmesinde, 6 hasta ile en fazla basit atipisiz hiperplazi saptandı. Toplam yedi hastaya adjuvan tedavi olarak 3 kür [Bleomisin, Etoposid, Sisplatin (BEP)] kemoterapi rejimi verildi. Medyan takip süresi 77.9 ay (4.1-108.5 ay) ve genel sağkalım 77.9 ay (95% CI, 39.6-116.3) idi. Takiplerde hiçbir hastada nüks gelişmedi.

Sonuç: Over GHT nadir görülmektedir. Erken evre hastalarda adjuvan tedavi uygulanacak hastaları belirlemek üzere yüksek riskli grubunu saptamak için randomize çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Over granüloza hücreli tümör, histerektomi, salpingooferektomi, adjuvan kemoterapi

ABSTRACT

Introduction: We aimed to evaluate the clinicopathological characteristics of patients with stage 1 granulosa cell ovarian carcinoma (GCOC).

Methods: Between July 2006 – December 2015, the clinical and pathological parameters, treatment features and long term follow up outcomes of 15 patients with stage 1 GCOC were evaluated retrospectively.

Results: Median age was 52 (24-71). According to FIGO staging system, 9 patients had stage 1A disease and 6 patients had stage IC GCOC. Half of (53.3%) of the patients presented with uterine bleeding (53.3%) and left over (73.3%) was the most common localization. Ten patients had abdominal hysterectomy-bilateral salpingoophorectomy-pelvic paraaortic lymph node dissection-omentectomy and whereas 3 patients had total abdominal hysterectomy-bilateral salpingoophorectomy and 2 patients had fertility sparing surgery as a surgical procedure. 3 patients had perineural invasion, 2 patients had lymphovascular invasion. Histopathological evaluation of endometrium revealed simple hyperplasia without atypia in 6 patients. As adjuvant setting, 7 patients received 3 cycles of chemotherapy [bleomycin +etoposid+ cisplatin (BEP)]. Median follow up was 77.9 months (4.1 max=18.5 month) and median overall survival was 77.9 ay (95% CI, 39.6-116.3). None of the patients relapsed during follow-up.

Conclusion: Over granulosa cell carcinoma is rare. Randomized prospective clinical trials are needed to find out the high risk group for adjuvant chemotherapy.

Keywords: Ovarian granulosa cell tumors, hysterectomy, salpingo-oophorectomy, adjuvant chemotherapy

Giriş

Tüm over malignitelerinin yaklaşık 5-8%'ini oluşturan seks-kord stromal tümörler, overin seks-kord, stromal ve mezenkimal hücrelerinden köken alırlar (1,2). Daha erken evrede tanı aldıkları için epitelyal over tümörlerine nazaran daha iyi prognoza sahiptirler. Granüloza, teka, fibroblast hücreleri ve bunların kombinasyonundan oluşan granüloza hücreli tümörler (GHT) seks-kord stromal tümörlerin çoğunluğunu oluşturmaktadır (3). Granüloza hücreli tümörler tüm over kanserlerinin yaklaşık 2-3%'ünü oluşturmaktadır (4). Genellikle geç nüks eğilimine sahip iyi prognozlu tümörlerdir. Erken evre hastalıkta primer tedavi cerrahi olup yüksek riskli veya ileri evre hastalıkta platin bazlı kemoterapi kombinasyonları önerilmektedir (4,5).

Tanı anındaki evre, postoperatif rezidüel hastalık durumu ve tümör boyutu önemli prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (4,6). Hastalığın görülme sıklığının düşük olması nedeniyle literatürde prognostik faktörlere ait çok fazla veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmada erken evre granüloza hücreli kanserli hastaların klinikopatolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Temmuz 2006 - Aralık 2015 tarihleri arası Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine başvuran 298 over kanser tanısı almış hastaların dosyası retrospektif olarak incelendi. Over kanserli hastaların çoğunu (57.3%) seröz papiller karsinomlu hastalar oluşturmaktaydı. Histopatolojik olarak over GHT tanısı almış evre I hastalığı 15 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 1988 sistemine göre evrelendirilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru semptomu, performans durumu gibi klinik parametreler, lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNİ), lenf nodu metastazi gibi patolojik parametreler, preoperatif alfa-fetoprotein (AFP), karbonhidrat antijeni 125 (CA 125), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve beta-human koryonik gonadotropin (B-HCG) tümör belirteçleri ile uygulanan tedaviler

açısından değerlendirilmiştir. Hastaların performans durumunu değerlendirmede Eastern Cooperative Oncology Group Scale (ECOG) performans skalası kullanılmıştır.

Hastaların yaşam durumları hem hasta dosyalarından hem de Türkiye Cumhuriyeti Merkezî Nüfus İdare Sistemi kayıtlarından kontrol edilerek tespit dildi. Hastaların tanı anından ölüm veya son kontrol tarihine geçen süre genel sağkalım (OS) olarak tanımlanmıştır

Bulgular

Toplam 298 over kanserli hastaların 15'inde (5%) evre I GHT tanısı mevcuttu. Hastaların klinikopatolojik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların medyan yaşı 52 (24-71) idi. FIGO evreleme sistemine göre 9 hasta evre IA hastalık varken 6 hastada evre IC GHT bulunmaktaydı. En sık başvuru şikâyeti anormal uterin kanama (53.3%) iken ikinci sıklıkta yer alan şikâyet karın ağrısıydı (26.7%). Hastaların 46.7% (n=7) sinde en az bir komorbidite öyküsü vardı ve komorbid hastalık olarak en sık diyabetes mellitus ve esansiyel hipertansiyon saptandı. Tanı döneminde hastaların çoğunda (93.3%) ECOG performans skoru 0-1 idi. Primer tümörün en sık (73.3%) yerleşim yeri sol over idi. Hiçbir hastamızda bilateral over tutulumu yoktu. Bütün hastalarda tedavi öncesi AFP ve b-HCG düzeyleri normal sınırlardayken 40%'ında (n=6) CA 125 ve 13.3%'ünde ise CEA düzeyi yüksek bulundu. CA 125 ve CEA için medyan değerler sırasıyla 18 (0.8-118.2) ve 1.6 (0.5-11) idi.

Cerrahi prosedür olarak 10 hastaya total abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi-bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu-omentektomi, 2 hastaya sadece total abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi, 3 hastaya ise fertilitte koruyucu cerrahi uygulanmıştı.

Histopatolojik değerlendirmede, 6 hastada kapsül rüptürü mevcuttu. Üç hastada PNI, 2 hastada ise LVI saptandı. Mitoz sayısı hastaların çoğunda (73.3%) 10 büyük büyütme alanında (BBA) 0-2 olarak raporlandı. Endometrium histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda ise en sık basit atipisiz hiperplazi (n=6) saptanırken hiçbir hastada eş zamanlı endometrium kanseri saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Klinik Özellikler	Hasta Sayısı (%)
Yaş Medyan (yıl) Min - Max	52 24-71
FIGO evrelemesi IA IB IC	9 (60) - 6 (40)
Semptom Anormal uterin kanama Karın ağrısı Ele gelen kitle Asemptomatik	8 (53.3) 4 (26.7) 1 (6.7) 1 (13.3)
Komorbidite 0 1 ≥2	8 (53.3) 6 (40) 1 (6.7)
Lokalizasyon Sol Sağ	11 (73.3) 4 (26.7)
Tümör çapı (cm) ≥10 <10	6 (40) 9 (60)
Endometrial patoloji Basit atipisiz hiperplazi Basit atipili hiperplazi Leomyom Metaplazi Normal	6 (40) 2 (13.3) 3 (20) 1 (6.7) 3 (20)
Mitoz (10 BBA) 0-2 3-6 7-8	11 (73.3) 3 (20) 1 (6.7)
Perinöral İnvazyon	3 (20)
Lenfovasküler İnvazyon	2 (13.3)
Cerrahi tedavi TAH+BSO+PPLND+OM. TAH+BSO Fertilite koruyucu cerrahi	10 (66.7) 2 (13.3) 3 (20)

TAH+BSO+PPLND+OM:total abdominal histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu+omentektomi

Yedi hastaya adjuvan tedavi olarak 3 kür bleomisin-etoposid-sisplatin (BEP) kemoterapi rejimi verildi. Adjuvan kemoterapi uygulanan 6 hastada evre IC GHT tanısı mevcutken 1 hastada ise evre 1A GHT olmasına rağmen hastanın genç oması (<40 yaş), tümör boyutunun büyük (16 cm) olması ve mitoz sayısının göreceli olarak fazla (7-8/10 BBA) olması nedeniyle adjuvan kemoterapi uygulanmıştır.

Medyan takip süresi 77.9 ay (4.1-108.5 ay) ve medyan OS 77.9 ay (95% CI, 39.6-

116.3) idi. Takiplerde hiçbir hastada nüks meydana gelişmedi ve çalışmanın analizi yapıldığı sırada hastaların hepsi hayatta idi.

Tartışma

Over granüloza hücreli tümörleri, overyal epitel tümör gruplarına göre daha nadir görülmekle birlikte bu tümörlerin prognozu iyidir. Prepubertal ve perimenepozal dönemde olmak üzere iki yaş grubunda pik gösterebilmesine rağmen sıklıkla 5. dekatta

görülmektedir (7,8). Çalışmamızda medyan yaş 52 olup önceki çalışmalara paralellik göstermiştir. Hastalarımızın hiçbiri prepubertal dönemde değildi, ancak bu erişkin Tıbbi Onkoloji kliniği olmamızla da ilişkili olabilir.

Granüloza hücreli tümörlü hastaların en sık başvuru şikâyeti anormal uterin kanama olarak raporlanmıştır (4,9). Vakaların 10%'u ise akut batın gibi önemli bir semptom ile karşımıza çıkabilmektedir (2). Çalışmamızda en sık başvuru semptomları benzer şekilde anormal uterin kanama (53.3%) ve karın ağrısıydı (26.7%). Karın ağrısı daha çok müphem bir karın ağrısı şeklinde olup hastalarımızın hiçbirinde akut batın tablosu görülmedi. Hastalarımızın hiçbirinde akut batın kliniğinin olmayışı bu çalışmada sadece evre I hastaların değerlendirilmesiyle ve yine hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir. GHT'li tümörler estradiol benzeri hormonlar salgılaması nedeniyle uterusu basit hiperplaziden karsinomaya kadar değişebilen geniş bir histopatolojik yelpazeye sahip olabilir. Yapılan çalışmalarda, hastaların yaklaşık yarısında endometrial hiperplazi ve çok azında (5-13%) endometrium kanseri saptanmıştır (10,11). Çalışmamızda endometrial hiperplazi oranı 53.3% olarak saptanmış olup önceki çalışma sonuçlarıyla benzerdir. Ancak, olgularımızın hiçbirinde eş zamanlı endometrium kanseri saptanmamıştır.

Granuloza hücreli tümörlerin tedavisinde cerrahinin rolü çok iyi bilinmesine rağmen diğer tedavi modalitelerinin rolü çok net değildir (12). Adjuvan ve rekkürens hastalık durumunda kullanılan tedavi rejimleri ile ilgili veriler genellikle retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir. Yapılan prospektif çalışmalar ise genellikle sınırlı hasta popülasyonu ve kısa takip sürelerine sahiptir (13). Evre II-IV hastalıklarda cerrahi sonrası adjuvan tedavi önerilmesine karşılık erken evrelerde bu konuda belirsizlikler mevcuttur. Yüksek risk grubundaki evre I hastalıklarda adjuvan tedavi önerilmesine karşılık bu yüksek risk grubunu oluşturan risk faktörleri net değildir. Yapılan çeşitli çalışmalarda tümör boyutunun 13 cm'den büyük olması, yüksek mitoz oranı, yaş ve tümör rüptürü relaps için prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (14). Fujimoto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada mitoz oranı dışında P53 durumu, evre, lenfovasküler invazyon ve histolojik paternini

değerlendirilmiş ve mitoz oranı ile lenfovasküler invazyonun bağımsız prognostik değerler olduğu saptanmış (14). Erken evre yüksek riskli hastalarda standart olarak platin içeren adjuvan kemoterapi rejimleri (BEP gibi) önerilmektedir (15). Çalışmamızda, daha önce belirttiğimiz üzere evre IC tanılı (kapsül rüptürü olan) 6 hasta ve yüksek risk grubunda olduğu düşünülen evre IA tanılı olan 1 hastaya adjuvan 3 kür BEP kemoterapi rejimi verildi ve medyan 76 aylık takip süresince hiçbir hastada nüks izlenmedi. Over germ hücreli tümörlerinde sıklıkla tercih edilen BEP kemoterapi rejiminin ciddi pulmoner toksisite riskinin olması ve GHT'li hastalarda, özellikle erken hastalığı olanlarda uzun süreli takip sonrası olası sekonder malignite riski nedeniyle uygun risk faktörlerin belirlenerek riskli hasta grubuna daha az toksik tedavi rejimlerinin ve hormonal tedavilerin etkinliğinin ve toksisitesinin araştırılacağı büyük randomize çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce yapılan çalışmalarda üzerinde fikir birliğine varılan en önemli prognostik faktör 'evre' dir (4). Evre I GHT tüm hastaların yaklaşık 60-90%'ını oluşturmakta olup bu grupta 5 yıllık genel sağkalım oranları 90-95% civarında bulunmuştur (16,17). Daha ileri evrelerde, evre II ve III/IV için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla 55-75% ve 22-50% olarak raporlanmıştır (18,19). Evre I GHT'li hastalar aynı zamanda geç rekkürens eğilimi oldukları için uzun süreli takip gerektiren tümörlerdir. Yapılan bir çalışmada 37 yıl sonra nüks eden bir olgu sunulmuştur (20). Yaklaşık 6 yıllık takip sonrası olgularımızın hiçbirinde nüks görülmedi ve bizim çalışmamızda 6 yıllık sağkalım oranı 100% olarak hesaplandı. Ancak, hasta sayımızın az olması ve nispeten daha kısa medyan takip süremizin olması bu sonuçları değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken en önemli faktörlerdir.

Over Granuloza Hücreli Tümörleri tedaviden 10 yıl sonrasında bile nüks gelişme eğilimine sahiptir (10,20). Bu nedenle hikâye, fizik muayene ve tümör belirteçleri ile uzun süreli takip gerekebilir. İnhibin over follikül granuloza hücreleri tarafından üretilen bir polipeptid hormondur. Fakat postmenepozal kadınlarda seviyesi düşüktür. Lappohn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada

inhibin seviyesinde yükselme ile nüks arasında korelasyon olduğu saptandı (21). Yapılan diğer çalışmalarda GHT'li hastalarda takip için kullanışlı bir belirteç olduğu doğrulandı. Ancak bu çalışmalar genellikle az hasta sayılı ve retrospektif çalışmalardır. Bu nedenle geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç:

GHT oldukça nadir görülür. Erişkin yaş grubunda daha çok 50'li yaşlarda görülür. Erken evre hastalarda sıklıkla uterin kanama ile başvurur. Evre I olmasına rağmen seçilmiş hasta grubunda, yani evre Ic ya da yüksek risk grubunda değerlendirilen evre Ia ve Ib hastalarda adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Ancak bu konuda çok hasta sayısı içeren prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol.* 1994;55:62-72
2. Cronjé HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Review of the granulosa-theca cell tumors from the emil Novak ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:323-7
3. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25:2944-51
4. Malmström H, Högberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol.* 1994;52:50-5
5. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;56:338-44
6. Schwartz PE, Smith JP. Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;125:402-11
7. Fujimoto T, Sukuragi N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S, et al. Histopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:1069-74
8. Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary: clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol.* 1979;7:136-52
9. Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol.* 2009;3:158-63.
10. Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol.* 1980;55:231-8
11. Busquets M, Gonzalez-Bosquet E, Muchart J, Rovira C, Laïlla JM. Granulosa cell tumor and endometrial cancer: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31:575-8
12. Chua TC, Iyer NG, Soo KC. Prolonged survival following maximal cytoreductive effort for peritoneal metastases from recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *J Gynecol Oncol.* 2011;22:214-7
13. Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumour of ovary. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:560-4
14. Fox H. Pathologic prognostic factors in early stage adult-type granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:1-4
15. Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev.* 2008 ;34:1-12
16. Bjorkholm E, Pettersson F. Granulosa-cell and theca-cell tumors: the clinical picture and long-term outcome for the Radiumhemmet series. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1980;59:361-5
17. Miller K, McCluggage WG. Prognostic factors in ovarian adult granulosa cell tumour. *J Clin Pathol.* 2008;61:881-4
18. Fontanelli R, Stefanon B, Raspagliesi F, Kenda R, Tomasic G, Spatti G, et al. Adult granulosa cell tumor of the ovary: a clinico pathologic study of 35 cases. *Tumori.* 1998;84:60-4
19. Li W, Wu X, Fang C, Yao J, Guo Y, Zhang S. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Saudi Med. J* 2009;30:247-52.
20. Hines FJ, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Lage JM, Barnes WA. Recurrent granulosa cell tumors (GCTs) of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1996;60:484-8
21. Lappohn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, De Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med.* 1989 321:790-3
22. Boggess JF, Soules MR, Goff BA, Greer BE, Cain JM, Tamimi HK. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1997;64:64-9