

Gebelik sırasında nadir görülen bir tümör; juvenil granüloza hücreli tümör

Osman Temizkan¹, Sema Ağar¹, Suna Kabil Kucur¹, Toygun Başaran¹, Şule Temizkan², Osman Aşıcıoğlu²

ÖZET:

Gebelik sırasında nadir görülen bir tümör; juvenil granüloza hücreli tümör
Juvenil granuloza hücreli tümörler (JGHT) overin malign seks kord stromal tümörlerindedir. Granuloza hücreli tümörlerin sadece %5 kadarını oluşturur. Gebelikte birlikte bildirilmiş oldukça az sayıda JGHT olgusu tanımlanmıştır. JGHT'de yüksek mitotik aktivite ve nükleer atipi nadiren görülse de prognozu çok iyidir.

Biz burada gebelik sırasında 17 cm çapında sağ adneksiyel kitlesi olan ve unilateral salpingooferektomi ile tedavi edilen 20 yaşında bir juvenil granuloza hücreli tümör olgusunu inceledik ve bu nadir görülen vakanın prognozunu ve takibini literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Juvenil granuloza hücreli tümör, over tümörleri, gebelik

ABSTRACT:

A rare tumor during pregnancy; juvenile granuloza cell tumor

Juvenile Granuloza Cell Tumors (JGCT) are the one of the malignant ovarian tumors of sex cord-stromal origin. Only 5% of granuloza cell tumors are JGCT. There are only a few reported cases of JGCT during pregnancy. JGCT has a good prognosis although it has rarely high mitotic activity and nuclear atipy.

Here we reported a case JGCT case with JGCT diagnosed during pregnancy. She was 20-year-old and had a mass in the right adnexial region 17 cm in size. She was performed unilateral salpingoophorectomy. We discussed the prognosis and follow-up of this rare phenomenon in the contrast of the literature.

Key words: Juvenile granuloza cell tumors, ovarian tumors, pregnancy

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2013;47(4):212-215

¹Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul-Türkiye

²Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Osman Temizkan, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373 50 00

E-posta / E-mail:
mdtemizkan@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
25 Haziran 2013 / June 25, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance:
27 Kasım 2013 / November 27, 2013

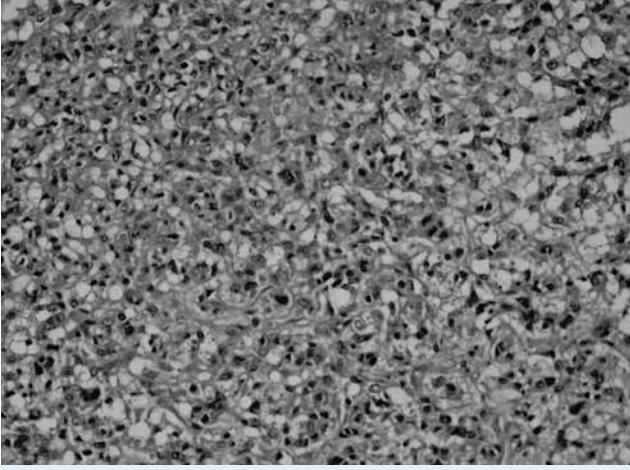
GİRİŞ

Gebelik sırasında over malignitelerin sıklığı yaklaşık olarak 0,05-0,07:1000 görülür(1). Seks Kord Stromal Tümörler (SKST) nadir görülen ve overin germ hücrelerinden kaynaklanan neoplazmlardır. SKST grubundan olan Granuloza hücreli tümörler (GHT) foliküler granuloza hücrelerine farklılaşma gösterirler. Tüm over malignitelerinin %1-2'sini oluştururlar (1). Erişkin ve juvenil tipleri bulunmaktadır (2). GHT'in %95'i daha çok postmenopozal dönemde görülen erişkin tipidir. Genç yaşta görülen JGHT ise tüm GHT'in %5'ni oluşturur. GHT'in sadece %10'u gebelikte görülür (3). Tüm over tümörleri içerisinde gebelik esnasında saptanan JGHT'nin insidansı %10 olarak karşımıza çıkmaktadır ve literatürde bildiril-

miş 10'dan daha az sayıda vaka mevcuttur (4). Erken evre JGHT hastalar iyi bir prognoza sahipken ileri evrelerde prognozu oldukça kötüdür. Burada unilateral salpingooferektomi ile tedavi edilip üç yıl takip ettiğimiz JGHT hastasının prognozunu ve takibini literatür eşliğinde sunmayı amaçladık. Literatürde gebelik sırasında JGHT saptanan en genç hastadır. Hastadan yayın için yazılı bilgilendirme onayı alınmıştır.

OLGU

20 yaşında bir çocuk sahibi olan hasta nüks granuloza hücreli over tümörü ön tanısı ile onkoloji polikliniği tarafından kliniğimize gönderilmiştir. Hasta 3 yıl önce dış merkezde 38 hafta gebelik ve adnek-



Resim 1: Fibrovasküler stromada yer yer nekroz içeren, diffüz dağılım gösteren, yer yer birbirine paralel dizilmiş, hafif pleomorfik nükleuslu, vakuolize sitoplazmalı, iğsi şekilli hücrelerden oluşan neoplastik infiltrasyon izlenmektedir. Arada atipik mitotik figürler dikkati çekmektedir.

sial kitle nedeniyle sezeryan ile doğum yaptırılmış ve kitlenin histopatolojik incelemesinde JGHT tanısı almıştır. Hastanın önceki gebelik öyküsü değerlendirildiğinde, gebelik öncesi ve sırasında bir kadın hastalıkları ve doğum hekimince takibi yoktur. Hasta ilk kez ağrı şikayeti ile başvurmuş ve yapılan ultrasonografik (USG) incelemesinde 38 hafta gebelik ve 17 cm çapında sağ adneksiyel kitle tespit edilmiş ve sectio ile doğum önerilmiştir. Operasyonda sağ adneksiyel alanda over kaynaklı yaklaşık 17 cm çapında düzgün cidarlı kitle izlenmiş ve sağ salpingoofektomi prosedürü uygulanmış acil şartlarda başvuru olduğu için frozen incelemesi yapılamamıştır. Hasta 17 yaşında ve fertilitasını tamamlaması nedeniyle ameliyata son verilip takibe alınmıştır. Kitlenin patolojik incelemesinde makroskopik bulguları 17x14x9 cm boyutlarında, düzgün sınırlı, solid kistik alanlar içeren, kesit yapıldığında içeriğinin sarı renkli, yumuşak kıvamlı olduğu şeklinde bildirilmiştir. Kitlenin mikroskopik incelemesinde fibrovasküler stromada nekroz içeren, diffüz dağılım gösteren, yer yer paralel dizilmiş pleomorfik nükleuslu, vakuolize sitoplazmalı, iğsi şekilli hücreler izlenmiştir (Resim 1). Seks kord stromal tümör düşünülerek yapılan immünohistokimya çalışmasında EMA(-) sitokeratin7 (-) , CA12.5 (-), kalretinin (-) ve inhibin fokal (+) sonuç vermiştir. Bu

bulgular ile az diferansiye juvenil tipte granüloza hücreli tümör tanısı almıştır. Onkoloji servisi ile konsülte edilen hastaya erken evre olduğu için ek tedavi önerilmemiştir. Hasta kan inhibin seviyesiyle hastanemiz onkoloji ve jinekoloji polikliniğinde takibe alınmıştır. Takiplerinde kan inhibin seviyesinde artış olmamıştır.

Üç yıldır takipte olan hastanın onkoloji polikliniğinde kontrol amacıyla yapılan tüm batın USG'de sol overde kistik kitle saptanması üzerine, nüks düşünülmesi nedeniyle çekilen Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/ BT)'de sol adneksiyel alanda hipermetabolik odak izlenmiş ve hasta tarafımıza yönlendirilmiştir. Hastanın yapılan muayenesinde 5 haftalık gebeliğinin olduğu ve sol adneksiyel alanda korpus luteum kisti olduğu düşünülen 5x4 cm'lik düzgün sınırlı basit kistik kitle izlenmiştir. Hastaya PET/ BT çekilmesi nedeniyle verilen teratojenik bilgilendirme sonucunda hasta kendi isteği ile gebeliğinin sonlandırması kararını vermiştir. PET/ BT'de sol over nüks tümör olarak değerlendirilen kitlenin gebelik luteomasına bağlı olarak tutulum olabileceği düşünülerek hasta kontrol muayeneye çağırılmıştır. Gebeliğin sonlandırılmasından bir ay sonra yapılan transvaginal USG'de sol over normal olarak izlenmiştir. Ayrıca inhibin düzeylerinde artış olmaması nedeniyle hasta rutin takibe alınmıştır.

TARTIřMA

Over kanserleri servikal kanserden sonra gebeliği komplike eden en sık jinekolojik malignitedir. Over tümörlerinin gebelikteki insidansı 1/1000'dir. Bunları %3- 6'sı maligndir (5). Gebelikte adneksiyel kitleler rutin obstetrik USG taramasının artmasıyla daha fazla tanı almaktadır. Sherard ve arkadaşlarının gebelikte adneksiyel kitleleri inceleyen retrospektif çalışmasında kitlelerin %50'sinde teratom, %20'sinde kistadenom, %13'ünde fonksiyonel over kisti ve %13'ünde malignite tespit etmiştir (6). GHT'ler seks kord stromal tümörler grubundan olup tüm over kanserlerinin %2-5'ini oluşturur. Bu tümörler nadiren her iki overi tutar. Overin granüloza hücrelerinden köken alarak östrojen üreten hormonal aktif tümörlerdir. Diğer over tümörlerinden farklı olarak parite, oral kontraseptif ilaç kullanımı ve ovülasyon indükleyici ilaç

kullanımının bu tümörle ilişkisi gösterilememiştir (7). Makroskopik olarak tek taraflı, büyük solid-kistik kitle olarak görülen tümörün kesit yüzeyi diğer hormonal aktif tümörler gibi lipid içeriği nedeniyle sarıdır.

Hormonal aktif olduğu için hastalığın takibinde östradiol , müllerian inhibitör faktör (MİF) ve inhibin gibi çeşitli tümör belirteçleri kullanılmıştır (8). Östradiol hastalığın aktivitesini göstermede güvenli bulunmamıştır (8). Fakat MİF ve inhibinin hastalık aktivitesini yansıtan güçlü birer belirteçdir. Foliküler granüloza hücrelerinde yapılan İnhibin, rezidü tümör ve rekürrens durumunda artış göstererek önemli bir belirteç olmuştur (9). Biz de olgumuzu kan inhibin düzeyi ile takip ettik.

JGHT granüloza hücreli neoplazilerin %5'ini oluşturur. Erişkin tipten farklı olarak JGHT'de nükleer atipi ve mitotik aktivite daha azdır. Bununla birlikte Call-Exner cisimcikleri görülmez. JGHT'de yüksek mitotik aktivite ve nükleer atipi nadiren görülse de prognozu çok iyidir (3).

Primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi gebe kadınlarda gebe olmayan kadınlarla aynı olup evre, tip ve metastaz durumuna göre değişmektedir (10). Düşük dereceli malignite olarak kabul edildiklerinden fertilitate arzusu olan erken evre hastalarda tek taraflı salpingooferektomi yeterli tedavidir. Yukarıda sunduğumuz olguda evre IA olan hastaya yalnızca tek taraflı salpingooferektomi prosedürü uygulanıp takibe alınmıştır. Fertilitatesini tamamlamış olan hastada ise standart tedavi total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir. Radyoterapiye duyarlı olmayan hastalıkta hormon yanıtı tümör olduklarından hormon tedavisinin faydalı olabileceği düşünülmüştür. JGHT tedavisinde bildirilmemiş olsa da erişkin tip GHT'de aromataz inhibitörleri ve tamoksifene yanıtın olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11,12).

KAYNAKLAR

1. Sivanesaratnam V. Gynaecological malignancies in pregnancy. *Rev Gynaecol Pract* 2004; 4(3): 162-8.
2. Rosai J, Ackerman LV. Female reproductive system. *Surgical Pathology*. Edinburgh: Mosby, 2004: 1692-5.
3. Young RH, Scully RE. Granulosa-stromal cell tumors. In Kurman RJ (editor). *Pathology of The female genital tract*. 5th edition, New York, Sringer, 2002, p. 906-21.
4. Hongmei Xu, Chang Shu, Na Li. Early pregnancy complicated with juvenile granulosa cell tumor. *Am J Med Sci* 2011; 342(5): 435-7.
5. Zhao XY, Huang HF, Lian LJ, Lang JH. Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(1): 8-15.

Evre I hastalıkta 5 yıllık survi %75-90'dır. Postoperatif adjuvan tedavi gerekmez ancak evre IC-IV hastalıkta adjuvan kemoterapi önerilir. Hastalığın klinik gidişi oldukça yavaş olup ortalama 4 – 6 yıl sonra nüks gelişebileceğinden uzun süreli takip gerektirir (13).

Hormonal aktivite nedeniyle %80 izoseksüel psödupuberte prekoksya neden olur. Puberte sonrasında ise daha çok karın ağrısı ve menstürel düzensizlik şikayetiyle kliniğe başvururlar. Ayrıca yüksek östrojen üretimine bağlı olarak endometrial hiperplazi ve endometrium kanserine neden olabileceği bildirilmiştir (14).

Gebelik sırasında tanı koymak zordur. Hasta öyküsüne dayanılarak ve nadir de olsa gebelik sırasında bu tümörlerin gelişebileceği bilgisi üzerine erken tanı konulabilir. Bizim vakamızda gebelik öncesinde tümöral kitle olup olmadığı bilinmemektedir ve ayrıca hormonal aktiviteyi gösteren erken puberte veya menstürel düzensizlikler yoktur.

Hastaların kan inhibin düzeyleri yüksek olması nedeniyle infertilite sorunları vardır. Ama gebelik sırasında bu tümörlerin görülmesi hormonal aktivite ile tezatlık oluşturmaktadır. Gebelikte tesbit edilen GHT' nin gebelik öncesi kan inhibin düzeyleri ile GHT' ye bağlı infertil hastalardaki kan inhibin düzeylerini karşılaştıran çalışmalar yoktur. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim 3 yıl boyunca takip ettiğimiz JGHT hastada nüks gelişmemiş ve hasta kendiliğinden gebe kalabilmiştir. Burada önemini vurgulamamız gereken bir diğer konuda gebelik ekarte edilmeden PET BT gibi teratojenik olabilecek bir tetkikin uygulanmaması gerektiğidir.

JGHT'ler oldukça nadir görülen over tümörleridir, ancak tüm jinekologların bu nadir tümörün tedavisi, prognozu ve takibi konusunda bilgi sahibi olmaları gerekmektedir.

6. Sherard GB, Hodson CA, Williams HJ, Semer DA, Hadi HA, Tait DL. Adnexal masses and pregnancy: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2): 358-62.
7. Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55(2): 231-8.
8. Kaye SB, Davies E. Cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin for the treatment of advanced granulosa cell tumor, using serum estradiol as a tumor marker. *Gynecol Oncol* 1986; 24(2): 261-4.
9. Lappohn RE, Burger HG, Bouma J. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med* 1989; 321(12): 790-3.
10. Hermans RH, Fischer DC, van der Putten HW, van de Putte G, Einzmann T, Vos MC, Kieback DG. Adnexal masses in pregnancy. *Onkologie* 2003; 26(2): 167-72.
11. Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Gobel U. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997; 65(3): 447-52.
12. Kalfa N, Ecochard A, Patte C. Activating mutations of the stimulatory protein in juvenile ovarian granulosa cell tumors: a new prognostic factor? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1842-47.
13. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1996; 60(3): 484-8.
14. Novak ER, Kutchmeshgi JF. Feminizing Gonadal stromal tumors. Analysis of the granulosa theca cell tumors of the ovarian tumor registry. *Obstet and Gynecol* 1971; 38(5): 701-13.