

BARTOLİN BEZİNDE NÜKSEDEN GRANÜLOZA HÜCRELİ OVER TÜMÖRÜ

Ahmet Cem İYİBOZKURT, Azize Türkanık TURHAN, Samet TOPUZ, Işıl UZUN, Yavuz SALİHOĞLU, ERGİN BENGİSÜ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Granüloza hücreli tümörler overin seks kord stromal hücrelerinden kaynaklanan nadir tümörlerdir. Bu tümörlerin özelliği ilk teşhisten yıllar sonra nüks etmeleridir. Nüksler en sık pelvik bölgede olmakla beraber ekstrapelvik olarak karaciğer ve barsaklarda da görülür. Kliniğimizde ilk operasyonundan 10 yıl sonra pelvik, intraabdominal nükslerle beraber bartolin bezinde de nüks tümör saptanan ve taradığımız kadarıyla literatürdeki ilk vakayı sunuyoruz.

Bulgular: On yıl önce evre I granüloza hücreli tümör (makrofoliküler ve diffüz tip - orta derecede diferansiye) tanısı almış olan 54 yaşındaki hasta karında ileri derecede şişlik ve vulvada ele gelen kitle şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Anamnezde hastanın şikayetlerinin 1 yıla yakın süredir geliştiği ancak hastaneye başvurmadığı saptandı. Yapılan tetkik ve muayenesinde tüm pelvisi dolduran ve umbilikus üzerine uzanan lobüle konturlu içi nekroz ile uyumlu heterojen kontrast tutan 25 cm çapında, omentum ve barsak komşuluğunda ayrıca iki adet 7 cm çapında nüks ile uyumlu kitleler saptandı. Ayrıca vagina 1/3 alt bölümüne yakın soldaki bartolin bezinin olduğu bölgede MR'da hiperintens sinyalli 5 x 2.5 cm'lik lezyon saptandı. Laparotomide optimal olarak kitleleri çıkarılan hastanın vulvada bartolin bezi bölgesindeki kistik kitlesi de ekstirpe edildi. Patolojiye gönderilen tüm örnekler nüks granüloza hücreli tümör olarak raporlandı. Hastaya postoperatif kemoterapi verildi.

Sonuç ve yorum: Granüloza hücreli tümör nüksleri daha çok pelvik ve intraabdominal bölgelerde saptanırken ihmal edilmiş vakalarda vulvada bartolin bezinde nüks edebilmektedir. Granüloza tümör nükslerinde ilk operasyondan sonra persistan okült hastalık varlığının rol aldığı öne sürüldüğünden bartolin bezindeki nüksün hastadaki pelvik nüksten hematogen yolla yayıldığı speküle edilebilir.

Anahtar kelimeler: bartolin bezi, granüloza hücreli tümör, nüks hastalık, over tümörü, seks kord stromal tümör

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2008; Cilt: 5 Sayı: 4 Sayfa: 274- 8

SUMMARY

RECURRENCE OF GRANULOSA TUMOR OF THE OVARY IN A BARTHOLİN GLAND

Objective: Granulosa type of sex-cord stromal tumor of the ovary is rare. They tend to recur late mostly in the pelvis, but intra-abdominal and hepatic metastases are also seen. We would like to present a case, operated for granulosa tumor 10 years ago, who had a recurrence in bartholin gland along with intraabdominal metastases. As far as we know, this is the first case in literature of a granulosa tumor recurring in a bartholin gland.

Results: Having optimally operated for a stage I granulosa tumor (macrofollicular and diffuse types - grade 2 differentiation) 10 years ago, the 54 year-old-patient with complaints of abdominal distention and presence of a palpable mass in vulva was diagnosed to have widespread relapse. She had mild complaints for almost a year but she did not seek medical advice. The main necrotic mass was around 25 cm and she had two other omental metastasis of around 7 cm, all optimally removed by surgery. The other mass of 5x2.5 cm located in the bartholin gland was also excised. All lesions were reported to be recurrence of the granulosa cell tumor. The patient had adjuvant chemotherapy and was well at her 6th month of postoperative follow-up.

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ahmet Cem İyibozkurt, Kalamış Fener caddesi Güneş apt. 9/8 Kalamış / Kadıköy 34756 İstanbul

Tel.: (212) 414 20 00 -314 87

cemi@gmail.com

Alındığı tarih: 05.10.2008, revizyon sonrası alınma: 05.10.2008, kabul tarihi: 13.11.2008

Conclusions: *Although mostly recurring in pelvis and abdomen, we document a case of recurrent granulosa cell tumor of the ovary in vulvar bartholin gland. Since granulosa tumor recurrences are thought to arise from occult disease, it may be speculated that this recurrence was spread from the intra-abdominal metastasis hematogenously.*

Key words: *bartholin gland, granulosa tumor, recurrence, ovarian tumor, sex cord stromal tumor*

Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2008; Vol: 5 Issue: 4 Pages: 274- 8

GİRİŞ

Ovaryan granüloza hücreli tümörler (GHT), tüm over kanserlerinin %2-5'ini ve seks-kord stromal hücrelerden köken alan tümörlerin büyük kısmını oluşturur. Çoğunlukla hormonal olarak aktif, nadir görülen neoplazmlardır^(1,2). Genelde erken evrede tanı konması nedeniyle iyi prognozlu ve sağ kalım oranları yüksek olarak bilinirler. Hastalık; yavaş büyüme, lokal yayılım ve ilk tanıdan yıllar sonra görülen geç nüksler ile karakterizedir^(1,3). Klinik ve histolojik özelliklerine göre juvenil ve erişkin olarak iki alt tipi vardır. Hastaların çoğu erişkin, yalnızca %5'i prepubertaldir⁽⁴⁾. Juvenil tipte ilk tanı %90 oranında 30 yaş altında konur⁽⁵⁾.

GHT'in en sık bulguları; anormal vaginal kanama, karında şişlik, ağrı ve alt abdomende palpe edilebilir kitledir^(6,7). Vakaların %10'unda tümör torsiyone ve rüptüre olur ve ilk ortaya çıkan bulgu akut karın ağrısı ve hemoperitonyum olur⁽⁸⁻¹¹⁾.

GHT, ilk tanı anında genellikle tek overde sınırlıdır (FIGO stage 1) ve çoğunlukla 10-12 cm büyüklükte, seröz içerikli, kistik-solid yapıda lezyonlarla karakterizedir^(3,6). Vakaların %10'u metastatik hastalık ile prezente olur. En sık metastaz karaciğer, akciğer ve kemikte görülürken en sık nüks ise peritoneal kavitededir^(1,6,10,11,15-17). İlk tanıda cerrahi tedavi nüks ve prognoz belirlenmesi açısından önemlidir. Tedavide reproduktif çağıdaki kadınlarda erken evre tümörlerde konservatif kalınabilir (unilateral salpingo-oofektomi), ancak postmenopozal kadınlarda ve ileri evre hastalıkta total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-oofektomi (TAH+BSO) yapılmalıdır^(1,6,7,10,11,13,15,17). Cerrahi tedavi ile kür sağlanan hastaların %25'inde çok uzun bir aradan sonra nüks görülür^(1,3).

GHT jinekolojik tümörler içinde en geç nükseden tümördür⁽⁶⁾. Bu nükslerin azaltılması için ise postoperatif adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin yeri hala araştırılıyor olmakla birlikte sağ kalımın uzadığını iddia eden yayınlar vardır. Nüks olgularında yönetim; kombine kemoterapi ve mümkünse debulking cerrahi yapılmasıdır^(1,13,14,17). En çok tercih edilen kombinasyon BEP rejimidir^(12,18,19). Geç nükse yatkınlığı nedeniyle

çok uzun dönem hasta takibi çok önemlidir^(3,7,20,21). Biz de 10 yıl sonra intra-abdominal metastazlarla beraber bartolin bezinde de nükseden bir granüloza hücreli tümör vakasını sunuyoruz. Yaptığımız literatür taramasında bu bartolin bezinde nükseden ilk tümör vakasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Üniversite hastanesinden bir vaka sunumu.

SONUÇLAR

Kliniğimizde 10 yıl önce adneksiyel kitle nedeniyle TAH + BSO ameliyatı olan ve patoloji sonucu G2, makrofoliküler ve diffüz tip, orta derece diferansiye granüloza hücreli tümör olarak saptanmış olan hasta postoperatif dönemde kontrollere gelmemiş. Tıbbi özgeçmiş ve soygeçmişinde özelliği olmayan ve başka geçirilmiş cerrahi öyküsü de bulunmayan 53 yaşındaki hasta bir yıldan beri büyüyen karında şişlik şikayetiyle yeniden kliniğimize başvurdu.

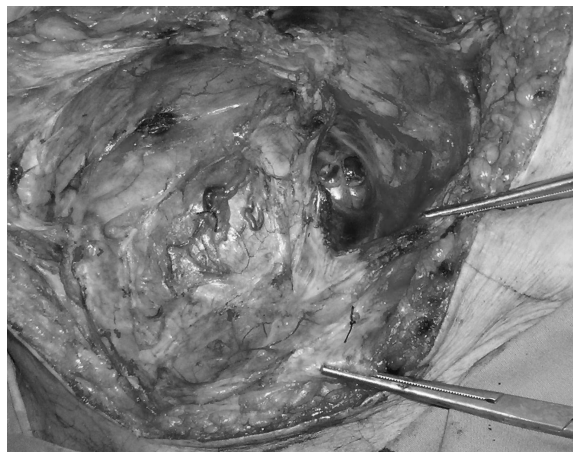
Hastanın muayenesinde batında simpisis pubisten ksifoide kadar uzanan yaklaşık 30 cm çaplı, sert, fiks kitle saptandı.

Pelvik MR'da batın orta hattı ve tüm pelvisi dolduran, kistik ve solid komponentleri olan, batın ön duvarına uzanan büyük tümöral kitle, solda pubis inferiorunda fusiform tarzda 5 cm çapında bartolin bezine uyan bölgede tümöral lezyon rapor edildi (Resim 1). Büyük tümöral kitleden alınan tru-cut biopsi sonucu seks-kord stromal tümör nüksü ile uyumlu bulundu ve operasyon planlandı. Operasyonda umblikus altından simpisis pubise kadar uzanan, tüm pelvisi dolduran, irregüle konturlu, kanamalı, damarlanması artmış 30-35 cm çaplı tümöral kitle izlendi (Resim 2). Bu kitle önde mesane kubbesi ve arka duvarı üzerinde oturmuş, douglası tamamen kapatmış, yanlarda ve üstte batın duvarları ve rektus kası ve abdominal kaslarla ve sfakla çok sıkı iltisaklı, arkada kalın barsak serozası, barsak mezenteri, omentum ile iltisaklıydı. Bu büyük kitlenin hemen altında sağda 15 cm.lik etraf dokuyla

ve büyük kitleyle iltisaklı diğer bir tümöral kitle izlendi. Omentum üzerinde 10 cm.lik ve batın sağ yan duvarında 6-7 cm.lik metastatik kitleler de saptandı. Diğer batın içi organlarda makroskopik patoloji izlenmedi. Hastaya batın içi asit sıvısı örnekleme, adezyolizis, batın içi dev tümöral kitle eksizyonu, intrabdominal ve batın yan duvarından metastazektomi yapılarak batın içi optimal operasyon sağlandı. Jinekolojik değerlendirmede saptanmış olan sol labium minus bartolin bezi bölgesinde yaklaşık 5-6 cm boyutta, altta pubik kemikle yakın ilişki gösteren semimobil kitle de perineal yaklaşım ile ekstirpe edildi. Kitlenin içinden kazeöz nitelikte materyalin drene olduğu izlendi, uygun klivaj bulunup künt ve keskin disseksiyonlar yardımı ile kitle çıkartıldı. Gönderilen tüm örnekler bartolin bezinden olan da dahil olmak üzere nüks granüloza hücreli tümör geldi. Postoperatif dönemde sorunsuz olan hasta yedinci gün taburcu edildi. Hastaya ise sistemik kemoterapi tedavisi planlanarak inhibin düzeyleri ile takibe alındı. Kemoterapi öncesi inhibin B seviyesi 72 gelen hasta BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin) tedavisi aldı. Postoperatif 6. ayında yapılan tetkiklerinde herhangi bir rezidü tümör saptanmadı.



Resim 1:



Resim 2:

TARTIŞMA

GHT, overin nadir görülen, fonksiyonel neoplazmlarıdır. Düşük malignite potansiyelleri nedeniyle iyi prognozlu oldukları söylenebilir; ancak, tanıdan sonraki 20 yıl içinde nüks ve extraovaryan yayılım oldukça sıktır⁽¹⁸⁾. Hastalığın insidansı A.B.D.'de 1/100000'dir⁽¹⁰⁾. Hemen her yaşta görülebilen bu tümörler için ortalama tanı yaşı 50-54 yaş arasındır^(10,12). Kesin olarak belirlenmiş risk faktörü yoktur^(13,23). GHT %2-8 vakada bilateraldir^(3,7,23-25). GHT'nin en önemli özelliği geç nüks etmesidir. Hastaların %25'inde uzun bir aradan sonra ortaya çıkan ve ileri tedavi gerektiren nüksler görülür. Ortalama nüks süresi ilk tanıdan 4-6 yıl sonradır^(6,7,10,12,20,26,27). Bildirilen en geç nüks ise 37 yıl sonra olmuştur⁽²⁸⁾. Nüks hastalık en sık retroperitoneal bölge ve peritoneal kavitede saptanır. Nüks hastalıkta hala ortaya konmuş standart bir tedavi yoktur. Ancak hem semptomları kontrol etmek hem de sağkalımı uzatmak adına tekrarlanan cerrahi debulking ve optimal sitoreduksiyon genel yaklaşımdır. Ancak kemoterapi ve radyoterapinin tartışmalı olsa da tedavide yerleri olabileceğini bildirilmektedir. Metastatik veya nüks hastalıkta radyoterapinin hastaliksız sağ kalımı uzattığına dair yayınlar vardır^(12,29). Anderson Cancer Center'in geniş bir analiz çalışmasında bu tür hastalarda radyoterapiye verilen klinik yanıt %43 olduğu söylenmektedir⁽²⁹⁾. Ancak yanıtların çoğu sadece birkaç ay sürer⁽¹³⁾. Metastatik hastalık, geniş rezidüel hastalık ve inoperabl tümör hallerinde kemoterapi iyi bir seçenek olabilir. Sisplatin GHT'e karşı en aktif ajandır⁽¹²⁾. Literatürde kombinasyon kemoterapi rejimlerine yanıt % 50-92 olarak bildirilmektedir^(25,26). Belirlenmiş etkili protokol BEP rejimidir. Gershenson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, metastatik hastalıkta BEP kombinasyonu ile tedaviye yanıt %83, kalıcı remisyon %14 olarak rapor edilmiştir⁽²⁹⁾. Bizim vakamızda da hastanın değerlendirilmesi sonucunda operabl olduğu saptanmış ve ardından cerrahi tedavi öncelikle tercih edilmiştir. Ancak yaygın hastalık nedeniyle ardından kemoterapi de verilmiştir. Hastalığın seyrinde geç nükslerin karakteristik olması çok uzun süreli, düzenli ve yakın hasta takibini oldukça önemli kılmaktadır. Tümör belirteçleri ile takip konusunda da farklı fikirler varsa da serum inhibin düzeyi en kullanışlı olarak kabul edilmektedir. Tedaviye cevabı izleme, nüks hastalığı erken saptamada

inhibin düzeyinin klinik kullanımı önerilmektedir⁽³⁰⁾. Takipte ilk yıl 3 ayda bir, sonraki 4 yıl 4 ayda bir ve 5. yıldan sonra 6 ayda bir rutin jinekolojik muayene yapılması, yıllık akciğer grafisi, mümkün oldukça sık tümör belirteç takibi önerilmektedir. Bazal değer olması için tedavi sonrasında ve hormonal değişiklik veya abdominal belirti hallerinde BT çekilmesi takipte genel yaklaşımdır⁽³¹⁾.

Bizim olgumuzda ise tekrarlayan hastalığın ihmali ve yeri dikkat çekicidir. Hasta ilk ameliyattan sonra kliniğimizde veya dış merkezde hiç takibe gitmemiştir. Karında şişlik yakınması ve ele gelen kitle oluştuktan sonra da yaklaşık bir yıl gibi bir süre tıbbi yardım almamıştır. Labium minuste bartolin guddesine uyan bölgede lezyonu küçükken fark eden hasta bunu önemsememiştir. Literatürde bartolin bezinde granuloza hücreli tümör nüksü taradığımız kadarıyla hiç bildirilmemiştir, bu özelliği ile bu yayın bir ilktir. Hastada bu bölgedeki hastalık intra-abdominal nükslerden ayrıdır ve stumf muayenede temiz olarak saptanmıştır. Bu bulgular nüksün sebebi olarak okült hastalığın büyümesi ve stumf yoluyla seeding tarzı gelişim ihtimalini azaltmaktadır. Bu durumda bartolin bezindeki nüksün hematojen yolla yayılım ile geliştiği speküle edilebilir. Hastanın nüksünün tedavisiz uzun süre seyretmesi de hematojen yolun daha etkin olmasını ve hastalığın daha nadir yerlere sıçramasını sağlamış olabilir.

KAYNAKLAR

- Evans 3rd AT, Gaffey TA, Malkasian Jr GD, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55 (2): 231- 8.
- Unkila-Kallio L, Titinen A, Wahlstrom T, Lehtovirta P, Leminen A. Reproductive features in women developing ovarian granulosa cell tumor at a fertile age. *Hum Reprod* 2000; 15 (3): 589- 93.
- Bjorkholm E, Silfversward C. Prognostic factors in granulosa-cell tumors. *Gynecol Oncol* 1981; 11(3): 261- 74.
- Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 1984; 8(8): 575- 96.
- Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor. *Pediatr Pathol* 1988; 8 (4): 423- 7.
- Fox H, Agrawal K, Langley FA. A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer* 1975; 35(1): 231- 41.
- Ohel G, Kaneti H, Schenker JG. Granulosa cell tumors in Israel: a study of 172 cases. *Gynecol Oncol* 1983; 15(2): 278- 86.
- Vassal G, Flamant F, Caillaud JM, Demeocq F, Nihoul-Fekete C, Lemerle J. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children: a clinical study of 15 cases. *J Clin Oncol* 1988; 6(6): 990- 5.
- Cronje HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Granulosa and theca cell tumors in children: a report of 17 cases and literature review. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53(4): 240- 7.
- Malmstrom M, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome 1994; 52(1): 50- 5.
- Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1979; 7(2): 136- 52.
- Savage P, Constenla D, Fischer C, Shepherd JH, Barthol DP, Blake P, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10(4): 242- 5.
- Pankratz E, Boyes DA, White GW, Galliford BW, Fairey FN, Benedet JL. Granulosa cell tumors. A clinical review of 61 cases. *Obstet Gynecol* 1978; 52(6): 718- 23.
- Willemsen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, Hanselaar T, Rolland R. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993; 341(8851): 986- 8.
- Segal R, DePertillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995; 56(3): 338- 44.
- Lack EE, Perez-Atayde AR, Murthy AS, Goldstein DP, Grigler Jr GF, Vawter GF. Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls: a clinical and pathologic study of ten cases. *Cancer* 1981; 48(8): 1846- 54.
- Costa MJ, Walls J, Ames P, Roth LM. Transformation in recurrent ovarian granulosa cell tumors: KÍ67 (MIB-1) and p53 immunohistochemistry demonstrates a possible molecular Hum Pathol 1996; 27(3): 274- 81.
- Colombo N, Sessa C, Landoni F, Sartori E, Pecorelli S, Mangioni C. Cisplatin, vinblastine and bleomycine combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol* 1986; 67(2): 265- 8.
- Zambetti M, Escobedo A, Pilotti S, De Palo G. cis-platinum/ vinblastine/bleomycine combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990; 36(3): 317- 20.
- Miller BE, Barron BA, Wan JY, Delmore JE, Silva EG, Gershenson DM. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the

- ovary. cancer 1997; 79(10): 1951- 5.
21. Bjorkholm E, Petterson F. Granulosa-cell and theca-cell tumors. The clinical picture and long-term outcome for the Radiumhemmet series. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 59(4): 361- 5.
 22. Pectasides D, Pectasides E, Psyri A. Granulosa cell tumor of the ovary: a tumor review. *Cancer Treatment Reviews* 2008; 34: 1- 12.
 23. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute OF Child Health and Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 1987; 316: 650- 5.
 24. Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises-Case on-1995, a 56-year old woman with abdominal pain, anemia and a pelvic mass. *N Engl J Med* 1995; 332: 876- 81.
 25. Cronje HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Review of the granulosa-theca cell tumors of the Emil Novac ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 323- 7
 26. Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jakobsen A. Granulosa cell tumor of the ovary: a population based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 456- 60.
 27. Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S; et al. Histopathologic prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1069- 74.
 28. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Lage JM, Barnes WA. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of literature. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 484- 8.
 29. Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ, Burke TW, Levenback C, Gershenson DM. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Onco* 1999; 73: 35- 41.
 30. Jobling T, Marners P, Healy DL, Mac Lachlan V, Burger HG, Quinn M, et al. Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 285-9.
 31. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1180-9.