

**Postmenopozal Dönemde Overin Granüloza Hücreli
Tümörü: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi**

Mine GENÇ¹
Berhan GENÇ²
Berrin KORKUT³
Arzu TURAN³
Sefa KURT⁴

¹Şifa Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum,
Anabilim Dalı
İzmir, TÜRKİYE

²Şifa Hastanesi,
Radyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, TÜRKİYE

³Şifa Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı
İzmir, TÜRKİYE

⁴Ege Doğumevi,
İzmir, TÜRKİYE

Granüloza hücreli tümörler (GHT) overin seks kord stromal tümörleridir ve tüm over malignitelerinin %2-3'ünü oluşturur. Bu tümörler tipik olarak düşük malign potansiyelli, yavaş büyüme hızı ve östrojen gibi seks steroidleri salgılayabilen hormon aktif seks kord stromal tümörlerdir. Serum tümör belirteci olarak inhibin ve östrodiol tanıda kullanılabilir. Postmenopozal dönemde, düşük FSH düzeylerinden de tanısız belirteç olarak yararlanılabilir. Hastaların tümör tarafından uzun süre östrojen salgılanmasına maruz kalması sonucu olarak uterus kanser ve endometrial hiperplazi gelişebilir ve vaginal kanama görülebilir. Bu çalışmada operasyon öncesi atipisiz endometrial hiperplazisi ve sağ ovarian ağrısız kitlesi olan bir olgu sunulmuştur. Operasyon esnasında sağ ovarian kitlenin frozene gönderilmesi sonucu granüloza hücreli over tümörü tanısı konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Granüloza hücreli tümör, over, postmenopozal vaginal kanama.

Granulosa Cell Tumor of the Ovary in a Postmenopausal Patient: Report of a Case and Review of the Literature

Granulosa cell tumours (GCT) are uncommon sex cord-stromal tumours of the ovary, and comprise approximately 2-3% of all ovarian malignancies. These tumours characteristically have a low malignant potential, and have slow growth rates. They are hormonally active stromal cell neoplasms that can secrete sex steroids such as estrogen. Serum tumor markers such as estradiol and inhibin are used for diagnosis of GCT. Low serum level of FSH may be useful as a diagnostic marker in postmenopausal period. Patients may present with vaginal bleeding caused by endometrial hyperplasia or uterine cancer as a result of prolonged exposure to tumor-derived estrogen. In this case report, a patient with a painless mass of right ovary and atypical endometrial hyperplasia was presented. Frozen examination of the removed right ovarian mass revealed the diagnosis of granulosa cell tumor.

Key Words: Granulosa cell tumor, ovary, postmenopausal vaginal bleeding.

Giriş

Granüloza hücreli tümör (GHT), overin az rastlanılan, seks kordunun stromal kaynaklı tümördür. GHT tüm over kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur (1). GHT vakaların sadece %2'sinde bilateraldir ve vakaların çoğu evre 1 de tanı almaktadır. GHT düşük gradeli malignitelerdir. Kesin patolojik tanı ve evreleme için cerrahi müdahale şarttır. Operasyonda fertilizasyonlarını tamamlamış hastalarda genelde total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-oofektomi yapılırken çocuk isteği olan kadınlarda konservatif olarak unilateral salpingo-oofektomi yapılabilir. Stromal komponentten salgıladıkları östrojen nedeniyle hormon aktif tümörler olarak bilinirler. Salgıladıkları östrojen nedeniyle endometrial kanser ve hiperplazi riskine karşı transvaginal ultrason ile endometrium kalınlığı değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda endometrial biopsi yapılmalıdır. Hormon aktif tümör olması nedeniyle tanıda ve operasyon sonrası takiplerinde inhibin A, inhibin B, östrodiol ve antimüllerian hormon (AMH) gibi serum tümör belirteçleri kullanılabilir. Fakat bu belirteçler tümöre spesifik değildir (2-4). GHT erişkin ve juvenil olmak üzere 2 farklı gruba ayrılır (5). Juvenil tip %5 gibi düşük bir oranı oluşturur ve prepubertal kızlarda ve 30 yaş altındaki kadınlarda rastlanılır (6-8). Olguların %95' ini ise erişkin tip oluşturur ve genellikle menopoza sonrası dönemde görülür. Stromadan salgılanan östrojene uzun süreli maruz kalınması sonucu olarak oluşan postmenopozal vaginal kanama ve overde bulunan kitlenin büyüklüğüne bağlı olarak oluşan abdominal ve pelvik ağrı en sık gözlenen iki bulgudur (9).

Olgu Sunumu

52 yaşında vaginal kanaması olan hasta bir dış merkeze başvurmuş ve dış merkezde yapılan küretaj sonucunun basit atipisiz endometrial hiperplazi gelmesi üzerine kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon öyküsü vardı. Vücut kitle indeksi 33, G5P5Y5 soy geçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı. Yapılan vaginal

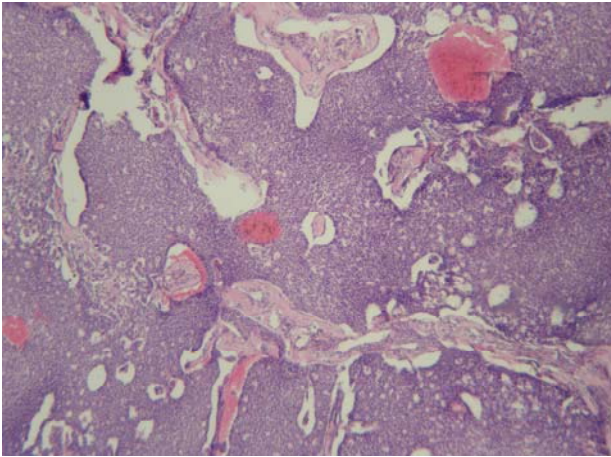
Geliş Tarihi :18.08.2012
Kabul Tarihi :08.11.2012

**Yazışma Adresi
Correspondence**

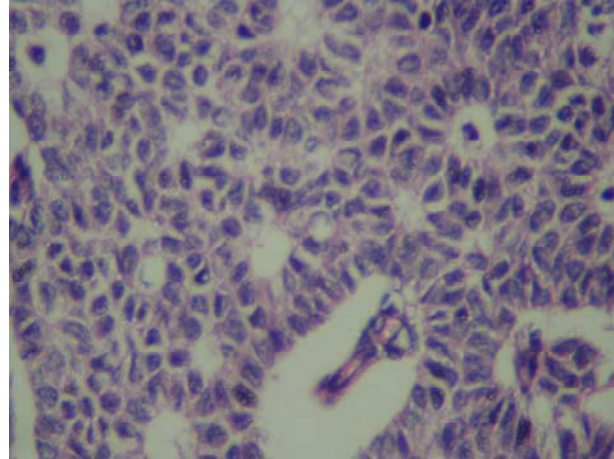
Mine GENÇ
Şifa Hastanesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum,
Anabilim Dalı
İzmir-TÜRKİYE

doktorminegenc@hotmail.com

muayenede uterus normal cesamette idi. Sol adneks non-palpabl, sağ adneksiyal yaklaşık 8 cm lik etraf dokularla yapışıklığı olmayan sert, mobil kitle palpe edildi. Pelvik doppler ultrasonografide uterus yaşla uyumlu boyutlarda ve ekojenitede idi. Sol over normal olarak izlendi. Sağ adneksiyal alanda uterus ile yakın komşulukta 63X43 mm boyutta kistik alanlar bulunduran heterojen iç yapıda doppler ultrasonografide malign nitelikte akım dalga formu bulundurmeyen solid kitle lezyonu izlendi. Serum tümör belirteçi olarak ölçülen Ca 125, Ca 19.9 ve Ca 15.5 değerleri normal olarak geldi. Postmenopozal dönemde kanama düzensizliği bulunan patoloji sonucu basit atipisiz endometrial hiperplazi olarak gelen hastaya sağ adneksial kitle ve endometrial hiperplazi nedenleri ile operasyon planlandı. Operasyonda batın yıkama sıvısı alındı. Eksplorasyonda uterus ve sol adneks normal izlenirken sağ ovarial sarı turuncu renkli içerisinde yer yer kanamalı alanlar olan solid kitle izlendi. Over kapsülü intakt görünümdeydi. Sağ adneks, kitle ile birlikte frozena gönderildi. Frozen sonucunun granüloza hücreli malign over tümörü gelmesi üzerine hastaya total abdominal histerektomi bilateral salpingo-ooferektomi, pelvik/paraaortik lenfadenektomi, omentektomi ve apendektomi uygulandı. Patoloji raporunda granüloza hücreli tümör (sağ over), basit atipisiz endometrial hiperplazi, adenomyozis uteri, endometrial polip olarak geldi. Mikroskopik incelemede dar sitoplazmalı, yuvarlak/oval nükleuslu ve nükleer oluklanma gösteren granüloza hücrelerinin oluşturduğu hücre kümeleri izlendi. Çok sayıda 'Call-Exner' cisimciği görüldü (Şekil 1, 2). Tümör sağ overde sınırlı over kapsülü intakttı. Hasta operasyon sonrasında evre IA over tümörü olarak tanı aldı ve hastanemizin onkoloji departmanı tarafından düzenli fizik muayene ve serum tümör belirteçleri izlenerek takibe alındı.



Şekil 1. Solid adalar oluşturmuş tümör hücreleri H&E X40.



Şekil 2. Çok sayıda boşluk etrafında palizadik dizilim yapmış tümör hücrelerinden oluşan 'Call-Exner' cisimcikleri izlenmekte H&E X200.

Tartışma

Granüloza hücreli tümörler düşük malign potansiyeli olan over tümörleridir. Bu nedenle fertilesini korumak isteyen ve evre 1A döneminde tanı konulan genç hastalarda unilateral salpingo-ooferektomi yeterli olurken, postmenopozal dönemdeki hastalara genel olarak total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi uygulanır. Konservatif tedavi uygulanan hastalarda tümör dokusundan salgılanan östrojene bağlı olarak endometriumda gelişebilecek endometrial karsinoma karşı dikkatli olunmalı gerekli durumlarda endometrial biopsi ile endometrial karsinom ekarte edilmelidir. Yine konservatif tedavi uygulanan hastalarda (unilateral salpingo-ooferektomi) tümörün %2 gibi bir oranda bilateral olabileceği göz ardı edilmemelidir.

GHT'lerin preoperatif dönemde epitelyal over tümörlerinden ayırt edilmesinin zor olması ve intraoperatif dönemdeki patolojik tanısının net konamaması nedeniyle operasyon sırasında diğer over tümörlerinde olduğu gibi laparotomi sırasında evreleme, total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve omentektomi de başlangıç tedavisi olarak seçilebilir (10).

Genellikle operasyon sonrası kemoterapi yüksek risk faktörlü hastalarda (tümörde rüptürün olması, evre 1C ve daha ileri evrede olması, tümör çapının 10 cm'den daha fazla olması) ya da nüks izlenen hastalarda önerilir. Yapılan çalışmalarda PVB (cisplatin + vinblastin + bleomycin) ve BEP (bleomycin + etoposide + cisplatin) rejimlerinin etkili olduğu gösterilmiştir (11, 12).

Yeni yapılan çalışmalarda gonodotropin releasing hormon agonistleri ve aromataz inhibitörleri gibi ilaçların da tedavide etkili olduğu gösterilmiştir (13, 14).

Granüloza hücreli tümörlerin hormon aktif tümörler olması nedeniyle operasyon sonrasındaki dönemlerde farklı tümör belirteçleri takipte kullanılabilir. Östrodiol, antimüllerian faktör (AMH), inhibin A, inhibin B ve follikül stimüle edici hormon (FSH) serum tümör belirteci olarak kullanılabilmesine rağmen bu belirteçlerin hiç birisi tümöre spesifik değildir (2, 3).

GHT'li olgularda serum östrodiol seviyesindeki yükseklik dikkat çekici olmasına rağmen, %30 olguda hastalığın progresyonunda artış izlenmemiştir. Bu nedenle hastalığın aktivitesini göstermede güvenilir bir belirteç değildir.

Üreme çağındaki kadınlarda gelişen folliküllerdeki granüloza hücrelerinden salgılanan AMH menopoz sonrasındaki dönemde normalde kanda saptanmazken, GHT'li olan kadınlarda progresif olarak düzeyinin yükseldiği ve remisyonda saptanmadığı görülmüştür (15). Bu nedenle tümöre en spesifik serum belirteçi olarak kabul edilir.

İnhibin, normal over folliküllerindeki granüloza hücrelerinden salgılanır ve negatif feedback etki ile hipofizden salgılanan FSH' in regülasyonunda rol oynar. İnhibin alfa ve beta olmak üzere iki subünitten oluşur. Postmenopozal dönemde 1-3. yıllarda FSH' da 10-20 kat artış olmakta, sonraki yıllarda ise FSH seviyeleri yavaş yavaş düşmektedir. İnhibin salınımında da 35

yaşlarından sonra bir azalma başlamakta 40 yaşlarından sonra bu azalma daha hızlı olmaktadır. Premenopozal ve postmenopozal dönemlerindeki artmış inhibin ve azalmış FSH düzeyleri uyarıcı olabilir fakat spesifik değildir. GHT' de her iki subünitte artış olmasına rağmen özellikle inhibin beta artar fakat inhibin yükseklikleri GHT için spesifik değildir (2, 3).

Hastalığın prognozunda en önemli faktör evrelemedir. Evre 1 ve 2 de bulunan hastaların 5 yıllık yaşam oranları %95'e ulaşırken, evre 3 ve 4 deki hastalarda bu oran %59' lardadır (16).

Evreleme epitelyal over tümörlerinde kullanılan sisteme uygun yapılmaktadır. Büyük tümör boyutu ve tümörde rüptür olması, tümörde artmış mitotik indeks, lenfovasküler alan invazyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

GHT düşük gradeli malignitelerdir ve uzun dönem takip gerektirirler. Ortalama rekürrens zamanı ilk tanıdan yaklaşık 4-6 yıl sonradır. Bu nedenle hastalar düzenli klinik takiplere alınmalı ve serum tümör belirteçleri izlenmelidir.

Sonuç olarak premenopozal ve postmenopozal dönemde kanama şikayeti bulunan hastalar dikkatlice yapılan fizik muayene ve transvaginal ultrason sonrasında mutlaka endometrial biopsi ile değerlendirilmelidir. Endometrial hiperplazi gibi artmış östrojen aktivitesini düşündüren durumlarda overin hormon aktif olan tümörü olan granüloza hücreli tümörleri akıldan çıkarılmamalıdır.

Kaynaklar

- Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2944-2951.
- Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 365-372.
- Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J. The Role of Inhibins B and Antimüllerian Hormone for Diagnosis and Follow-up of Granulosa Cell Tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 847-855.
- Lane AH, Lee MM, Fuller AF. Diagnostic utility of müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 51-55.
- Fink D, Kubik-Huch RA, Wildermuth S. Juvenile granulosa cell tumor. *Abdom Imaging* 2001; 26: 5502-5503.
- Calaminus G, Wessalowski R, Harms K. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 447-452.
- Barrett A. Germ Celi tumors. In: Voüte PA ed. *Cancer in children: Clinical management*. Oxford Un. Press, New York 4th ed: 1999: 294-307.
- Wessalowski R, Spaar HJ, Pape H, et al. Successful liver treatment of a juvenile granulosa cell tumor in a 4 year old child by regional deep hyperthermia, systemic chemotherapy and irradiation. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 417-422.
- Kim SH. Granulosa cell tumor of the ovary: Common findings and unusual appearances on CT and MR. *J Comp Assist Tomography* 2002; 26: 756-761.
- Ovarian Cancer Guideline. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ 18.07.2012.
- Pecorelli S, Wagenaar HC, Vergote IB, et al. Cisplatin (P), vinblastine (V) and bleomycin (B) combination chemotherapy in recurrent or advanced granulosa(-theca) cell tumours of the ovary. An EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group study. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1331-1337.
- Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM: Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 131-137.
- Freeman SA, Modesitt SC: Anastrozole therapy in recurrent ovarian adult granulosa cell tumors: a report of 2 cases. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 755-758.

14. Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN. Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 340-344.
15. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, et al. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: Comparative study with serum alpha inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 958-965.
16. Zang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 396-400.