

POSTMENOPOZAL ADNEKSİYAL KİTLELERDE DÜŞÜK SERUM FSH DÜZEYLERİ GRANULOZA HÜCRELİ TÜMÖRLERE İŞARET EDEBİLİR: LİTERATÜR IŞIĞINDA İKİ OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erdem Turhan, Dr. Ayla Üçkuyu, Dr. Emel Ebru Özçimen, Dr. F. Ceylan Sevinç Çiftçi, Dr. Erzat Toprak

ÖZET

Granuloza hücreli tümörler overin seks kord stromal tümörleridir ve tüm over malignitelerinin %2-3'ünü oluşturur. Bu tümörler tipik olarak düşük malign potansiyelli, yavaş büyüme hızlı ve hormon aktif tümörlerdir. Serum tümör belirteci olarak inhibin ve estradiol tanıda kullanılabilir. Postmenopozal dönemde, düşük FSH düzeylerinden de tanısal belirteç olarak yararlanılabilir.

ABSTRACT

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 a slow growth rate and a hormonally active. Serum tumor markers such as estradiol and inhibin are used for diagnosis of GCT. Also in postmenopausal period, low serum level of FSH may be useful as a diagnostic marker.

GİRİŞ VE AMAÇ

Granuloza hücreli tümörler (GHT), overin nadir görülen seks kord stromal tümörleridir. Seks kord stromal tümörler, primer over tümörleri içerisinde %8 oranında görülür ve bunun %70'ini granuloza hücreli tümörler oluşturur. Tüm over kanserlerinin yaklaşık %3'nü GHT oluşturur (1). GHT için literatürde %7,6'a kadar sıklık belirten yayınlar vardır (2). GHT'in erişkin ve juvenil olmak üzere iki farklı tipi bulunur. Olguların %95'ini erişkin tip oluşturur ve genellikle perimenopozal dönemde görülürler, %5'ini juvenil tip oluşturur. Neredeyse tüm vakalar

unilateraldir ve çoğu vaka evre 1 de tanı almaktadır. Stroma komponentinden salgılanan östrojen nedeniyle hormon aktif tümörlerdir. Hormonal açıdan aktif bir tümör olması dolayısıyla, tanıda ve postoperatif takipte inhibin A ve B, estradiol ve anti mülleryan hormon (AMH) gibi serum tümör belirteçleri kullanılabilir. Ancak bu belirteçler tümöre spesifik değildir (3,4).

Bu yazıda, iki olgudan hareketle literatürü gözden geçirerek postmenopozal solit adneksiyal kitlelerde düşük serum FSH düzeylerinden, serum tümör belirteci olarak yararlanılabileceğine dikkat çekmeyi amaçladık.

Geliş tarihi: 03/05/2010

Kabul tarihi: 08/05/2010

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum KONYA

İletişim: Dr. Erdem Turhan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum KONYA

Olgu 1

Yaklaşık 12 yıldır menopozda bulunan 67 yaşındaki hasta vajinal kanama yakınmasıyla başvurdu. Hastanın yapılan muayenesinde uterus normal büyüklükte olup, sağ adneksiyal alanda yaklaşık 4 cm'lik sert kitle saptandı. Ultrasonografik değerlendirmede endometrium 8 mm, uterus normal boyutlarda, sol over normal görünümde olup sağ overde 3x5 cm lik solid kitle izlendi. Salin infüzyon sonografisinde endometrium düzensiz ve fundusda polip ile uyumlu görüntü izlendi. Tüm abdomen bilgisayarlı tomografisinde sağ adneksiyal alanda 3x5 cm'lik stromal tümörü düşündürülen solid kitle dışında patoloji rapor edilmedi. Serum tümör belirteçlerinden Ca 125, Ca19,9, Ca15,5 ve CEA normal idi. Hastaya preoperatif yapılan endometrial biyopsinin patolojisi endometriyal polip olarak rapor edildi. Operasyondan 1 gün önce bakılan serum FSH seviyesi 2.72 mIU/ml idi, ki bu postmenopozal dönem için ileri derecede baskılanmış bir değer olarak değerlendirildi. Estradiol düzeyi ise 22,9 pg/ml idi. Hastaya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi yapıldı. İntraoperatif gözlemlerde, sağ overde 4x5 cm boyutlarında sarı renkli, solid kitle izlendi. Frozen inceleme sonucu granüloza hücreli tümör olarak gelmesi üzerine operasyona bilateral pelvik lenfadenektomi, apendektomi ve infrakolik omentektomi eklenerek operasyon sonlandırıldı. Nihai patoloji raporunda, sağ ovaryan granüloza hücreli tümör; endometriyal polip ve proliferatif endometrium; pelvik lenf nodu, omentum ve appendiks tutulumunun olmadığı belirtildi. Hasta evre IA over GHT olarak değerlendirilip poliklinik takibine alındı. Hastanın postoperatif 10. günde bakılan serum FSH değeri 68,3 mIU/ml olup artmış olarak bulundu.

Olgu 2

54 yaşında, yaklaşık iki yıldır menopozda olan hasta pelvik ağrı şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Yapılan pelvik muayenede uterus normal büyüklükte olup, sağ adneksiyal alanda sert kıvamlı, çevre dokulara fikse yaklaşık 5 cm'lik solid kitle saptandı. Transvaginal ultrasonografide endometrium 12 mm, uterus normal büyüklükte, sol over atrofik; sağ overde 66x49 mm büyüklükte içerisinde kistik alanlar içeren solid kitle saptandı. Endometrial kalınlık artışı nedeniyle endometrial örnekleme yapıldı. Biyopsi sonucu endometrial polip olarak rapor edildi. Serum tümör belirteçlerinden Ca 125, Ca19,9, Ca15,5 ve CE-

A normal idi. Serum FSH düzeyi 0.93 mIU/ml, estradiol düzeyi ise 91,8 pg/ml idi. Hastaya granüloza hücreli tümör ön tanısı ile operasyon planlandı. Operasyonda sağ overde, çevre dokulara yapışık, yaklaşık 6 cm çapında, sarı-beyaz renkli solid kitle izlendi. Kitle eksize edilerek frozen inceleme yapıldı. Frozen inceleme sonucu 'disgerminomu düşündürülen malign over tümörü' olarak raporlandı. Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi, pelvik-paraaortik lenfadenektomi, omentektomi yapıldı. İmmünohistokimyasal boyamalar sonrası nihai patoloji raporu 'erişkin tip granuloza hücreli tümör' olarak geldi. Hasta evre IA over GHT olarak kabul edilip poliklinik takibine alındı. Postoperatif onuncu günde serum FSH düzeyi 23.88 mIU/ml olup menopozal duruma uygun olarak artmış ve estradiol ise 10 pg/ml, azalmış olarak bulundu.

TARTIŞMA

Granüloza hücreli tümörler düşük malignite potansiyelidir bu yüzden genç hastalarda organ koruyucu unilateral salpingooforektomi yeterli tedavi sağlamaktadır. GHT'de frozen incelemelerinde yanılgılar olabileceği dikkate alındığında preoperatif olarak doğru tanıya yaklaşabilmek aşırı tedavilerden kaçınmak için gereklidir. Postmenopozal dönemde de gereğinden fazla agressif cerrahi uygulamalarından kaçınmak için preoperatif tanıya yaklaşmak önemlidir. Çünkü çoğu olgu tanı anında erken evredir ve total histerektomi ile bilateral salpingooforektomi yeterli tedavi olarak kabul edilmektedir.

Bu tümörler tipik olarak büyük bir pelvik kitle ile kendilerini gösterirler. Literatürde ortalama kitle çapı 12 cm olarak bildirilmiştir. Sıklıkla pelvik muayenede asemptomatik pelvik kitle saptanır. Tümörün semptomları çoğunlukla oluşturduğu hiperöstrojenizme bağlıdır. Artmış östrojen üretimi memelerde hassasiyete, menstrüel bozukluklara ve çacuklarda puberte prekoks, postmenopozal kadınlarda vajinal kanamalara neden olmaktadır. Bizim ilk olgumuzda hastanın başvuru şikayeti postmenopozal vajinal kanama ikinci olguda ise pelvik ağrı idi. Her iki olguda pelvik kitle çapları 5 cm olup literatürde belirtilenlerden daha küçüktür.

Hormonal olarak aktif tümörler olmasından dolayı GHT'de tanı aşamasında bir çok serum tümör belirteci kullanılmaktadır. En sık kullanılanlardan biri peptid yapıdaki inhibindir ki, inhibin GHT'in tümün-

de yüksek bulunmuştur (4). İnhibin hipofizden FSH salınımının regülasyonunda rol oynar. İnhibin alfa ve beta subunitlerinden oluşur. GHT'de her iki subunit de artmasına rağmen inhibin B daha fazla oranda yükselir. İnhibin ayrıca, tekomaların tümünde, müsinöz kanserlerin %84'ünde, endometrioid kanserlerin %54'ünde, seröz kanserlerin %18'inde yükselir. Normalde postmenopozal dönemde serum inhibin B düzeyi çok düşüktür (<15ng/L) ve yüksekliği over GHT veya müsinöz tümöre işaret eder (3,4). Reprodüktif dönemde amenore ile birlikte infertilite varlığında inhibinB yüksekliği varsa GHT'den şüphelenilmelidir. Ancak inhibin B yüksekliğinin GHT için spesifik olmadığı unutulmamalıdır.

Serum östradiol yüksekliği granüloza hücreli tümörlerde ilk kullanılan belirteçlerdendir. Ancak hastaların %30'unda estradiol normal seviyelerdedir. Nitekim birinci olguda serum estradiol seviyesini normal sınırlarda saptadık.

AMH klinik pratikte çok kullanışlı görülmesi de tümöre en duyarlı serum belirteci olarak kabul edilir. AMH postmenopoz ve oofektomize kadınlarda GHT için oldukça spesifiktir. GHT'li hastalarda tümör varlığı ile AMH iyi korelasyon gösterir. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda serumda genellikle tespit edilemeyecek kadar düşüktür.

İnhibin ve AMH over rezerv testi olarak infertilitede geniş yer bulmuştur ancak tümör belirteci olarak kullanımı yaygın değildir. Pahalıdır ve kolay ulaşılabilir değildir. Oysa tümör dokusundan salgılanan inhibin postmenopozda da FSH'yı baskıladığı için, FSH testi, solit adneksiyel kitlesi olanlarda granuloza hücreli tümörü preoperatif öngörmede tümör belirteci olarak kullanılabilir.

Kliniğimizde inhibin bakılmadığından, inhibinin FSH üzerine negatif feedback etkisi düşünülerek olgularda preoperatif ve postoperatif dönemde FSH ve estradiol seviyeleri ölçüldü. Preoperatif değerler granüloza hücreli tümör açısından anlamlı olarak değerlendirildi. Artmış inhibin, hipofizden FSH salınımını negatif feed-back etki ile düşürmektedir. Düşük serum FSH seviyesi postmenopozal bir hastada olağan değildir ve inhibin yüksekliğinin dolaylı göstergesi olarak kabul edilir. Postoperatif dönemde FSH'nun olağan seviyelere yükselmesi FSH'nun tanınımın yanı sıra postoperatif rekürrenslerin takibinde de kullanılabilirliğini göstermektedir.

Literatürde adneksiyal kitle ile birlikte düşük FSH seviyesi saptandığında, granüloza hücreli tümörden şüphelenilebileceğini gösteren olgu sunumları bulun-

maktadır. Krishnan ve arkadaşlarının yayınladığı bir olguda, 36 yaşında sekonder amenore ile başvurmuş olan bir hastada düşük FSH seviyesi saptanmış, yapılan ileri tetkiklerde sol ovaryan granüloza hücreli tümör tespit edilmiştir (5). Nasu ve arkadaşlarının yayınladığı başka bir olguda düşük FSH ve yüksek LH düzeyi saptadıkları sekonder amenoreik 28 yaşındaki bir olguda granüloza hücreli tümör saptanmışlar (6). Ancak bu iki yayındaki olgular reprodüktif çağda saptanmıştır. Bizim olgularımızın ikisinde postmenopozda olup, düşük FSH seviyesi bu hasta grubunda daha değerli bir bulgudur.

SONUÇ

Granüloza hücreli tümör tanısında inhibin, anti-mülleryan hormon gibi tümör belirteçleri pahalı olup, kolay ulaşılabilir yöntemler değildir. Bu nedenle postmenopozal dönemde düşük serum FSH seviyesi GHT lehine bulgu olarak kullanılabilir. Ayrıca GHT tanısı almış tedavisi yapılmış hastalarda rekürrenslerin belirlenmesinde de FSH'nın yeri araştırılabilir. Daha fazla vaka serileri ile bu ilişkinin desteklenmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol*. Jul 10 2007;25(20):2944-51.
2. Ayhan A, Tuncer ZS, Tuncer R, Mercan R, Yüce K, Ayhan A. Granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological evaluation of 60 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1994;15(4):320-4.
3. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, Gietema JA, ten Hoor KA, de Vries EG. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol*. May 2007;105(2):365-72.
4. 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(5):847-55.
5. Krishnan A, Murdock C, Allard J, Cisar M, Reid E, Nieman L, Segars J. Pseudo-isolated FSH deficiency caused by an inhibin B-secreting granulosa cell tumour: Case report. *Hum Reprod*, 2003;18(3): 502-5.
6. Kaei Nasu; Junichiro Fukuda; Jun Yoshimatsu; Noriyuki Takai; Kenji Kashima; Hisashi Narahara. Granulosa cell tumor associated with secondary amenorrhea and serum luteinizing hormone elevation. *Int J Clin Oncol*. 2007; 12:228-230.