

SERVIKSİN KÜÇÜK HÜCRELİ NÖROENDOKRİN TÜMÖRÜ

Dr. M. Coşan Terek¹, Dr. Behiye Seda Hurşitoğlu¹, Dr. Murat Sözbilen², Dr. Yılmaz Dikmen¹,
Dr. Osman Zekioğlu³

ÖZET

Serviksın küçük hücreli nöroendokrin tümörleri tüm servikal malignitelerin %2-5'lik küçük bir bölümünü oluşturur. Oldukça agresif davranış sergilerler, sık ve erken metastaz yapma eğilimindedirler. Tedavisinde net bir görüş birliği sağlanamamıştır ancak multimodal tedavi uygulanması şarttır. Radikal histerektominin rolü net bilinememekle birlikte kombine radyokemoterapi anahtar yönetimdir. Kemoterapotik olarak sisplatin-etoposid ya da vinkristin-adriamisin-siklofosamid tedavileri uygulanır. Beş yıllık sağkalım %0-30 arasında değişkenlik gösterir.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücreli Nöroendokrin Tümör, Serviks; Prognoz.

ABSTRACT

Small cell neuroendocrin tumors of cervix is 2-5% of all cervical malignancies constituting a small portion that exhibit highly aggressive behavior and early metastasis. No clear consensus exists regarding the therapy besides the implementation of multimodal treatment. The role of radical hysterectomy is not known clearly but combined radiochemotherapy is the key treatment combination. As a chemotherapeutic cisplatin-etoposide or vincristin-adriamisin-cyclophosphamide combinations are initiated. Five years survival rate varies between %0-30.

Key Words: Small Cell Neuroendocrin Tumor; Cervix; Prognosis.

Giriş

Serviksın küçük hücreli nöroendokrin tümörleri tüm servikal malignitelerin %2-5 ini oluşturan oldukça nadir bir tipidir. İlk kez 1957 yılında tanımlanmıştır. Histolojik yapısı serviksın sık görülen skuamöz hücreli ya da adenokarsinomundan farklı olup daha çok akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer.

Serviksın küçük hücreli nöroendokrin tümörlerinin bazıları küçük hücreli olmayan tiplerle birlikte görülebilir. Tüm küçük hücreli karsinomlar arasında en agresif davranandır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan tümörlerin histolojik sınıflamasında yine akciğerin küçük hücreli karsinomu ile aynı sınıflamaya dahil edilmiştir. Bu tümör oldukça

agresifdir ve multimodal tedavilere rağmen serviks karsinomları arasında en kötü prognoza sahip olanıdır. Serviksın küçük hücreli nöroendokrin karsinomu erken ve sık metastaz yapar. Lenf düğümlerine ve lenfovasküler alana invaze olabildiği gibi hematojen yolla uzak metastaz da yapabilir. Histolojik yapı ve davranış olarak küçük hücreli akciğer karsinomuna benzer. Akciğerin küçük hücreli karsinomunda %50'ye varan oranlarda beyin metastazı izlenir ve bazı metaanalizlerde profilaktik kranial radyoterapinin sağkalımı uzattığı görülmüştür. Ancak serviksın küçük hücreli nöroendokrin tümörlerinde böyle rutin bir uygulama söz konusu değildir. Zaten beyin metastazlı hastalarda öncelikle hematojen yolla akciğer metastazı da olduğu izlenmiştir.

Geliş tarihi: 19/09/2011

Kabul tarihi: 03/10/2011

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İZMİR

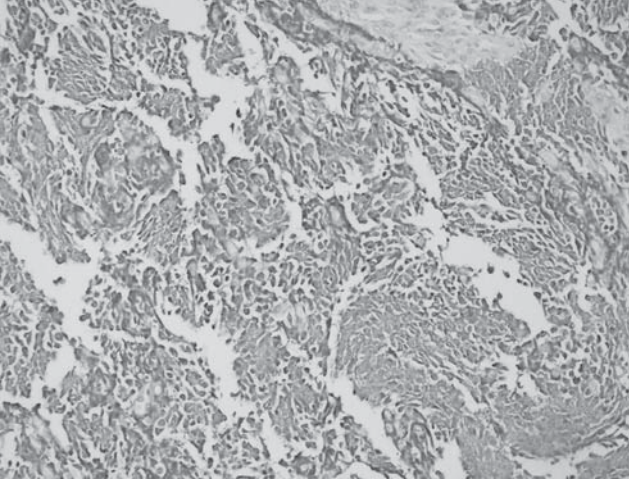
²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İZMİR

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

İletişim: Dr. M. Coşan Terek

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İZMİR

E-posta: mustafa.cosan.terek@ege.edu.tr



Şekil 1–Nöroendokrin serviks tümörü. Sinaptofizin X 20

Tümör çapı, sigara, evre, derin stromal invazyon ve karsinom tipinin yalnızca nöroendokrin küçük hücreli olması prognozu kötüleştirir. Serviks küçük hücreli nöroendokrin karsinomunda uzun süreli sağkalım yalnızca sınırlı hastalığı olanlarda olasıdır. Beş yıllık sağ kalım ortalama %0- 30 arasında değişir. FIGO sınıflamasına göre evre 1B küçük hücreli nöroendokrin karsinomda 5 yıllık sağkalım oranı %50-60 iken bu oran evre 1B skuamöz hücreli karsinomda %90'dır.

Evre 1B ve tümör çapı 4 cm den küçük ise sağkalım artmakta iken evre 1B den ileri ve 4 cm den büyük çapa sahip yada lenf düğümü pozitifliği saptanan hastalarda uzun sağkalıma sahip değildir. Patolojik ve histolojik incelemelerde hücreler karakteristik olarak lenfositten 2-3 kat daha küçüktür ya da çapları 14-21 mikrometre arasındadır. Hemotoksin-eozin ile yapılan boyamalarda tümör hücrelerinde hiperkromatik nükleus, azalmış sitoplazma, nükleolusun yokluğu ya da silinmişliği, sık mitoz ve nekroz izlenir. İmmunohistokimyasal olarak sinaptofizin, kromogranin, CD 56, nöron spesifik enolaz pozitifliği ise destekleyicidir. Bu belirteçlerin pozitif saptanmasının sağkalıma etkisiz olduğu izlenmiş ve uzun sağkalım olanlarda da kromagranin pozitifliğinin saptandığı bildirilmiştir.

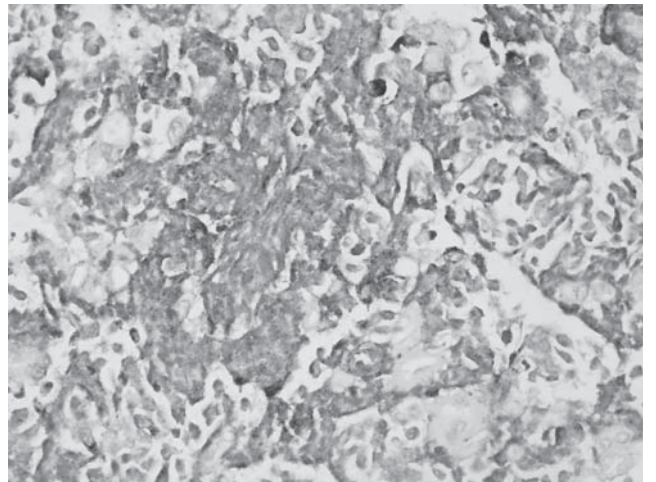
Tedavi protokolünde net bir görüş birliğine varılamamıştır. Başlangıç olarak hangi hastaya radikal histerektomi yapılacağı ya da kombine kemoterapi-radyoterapi verileceği belirsizdir. Kombine kemoterapi-radyoterapi serviks küçük hücreli nöroendokrin karsinomunda son zamanlardaki anahtar yöne-

timdir. Cerrahinin rolü net bilinmemektedir. Cerrahi tedavi sonrası %50 e varan oranlarda pelvis dışı nüksler gözlenir. Nükslerin erken olması ve önemli bir bölümünün pelvis dışında görülmesi nedeni ile sistemik tedavi gerekmektedir. Cerrahi tedavi sonrası verilen bu sitotoksik tedavi prognozu olumlu yönde etkiler. Sitotoksik olarak sisplatin-etoposid veya vin-kristin-adriamisin-siklofosamid rejimleri uygulanır.

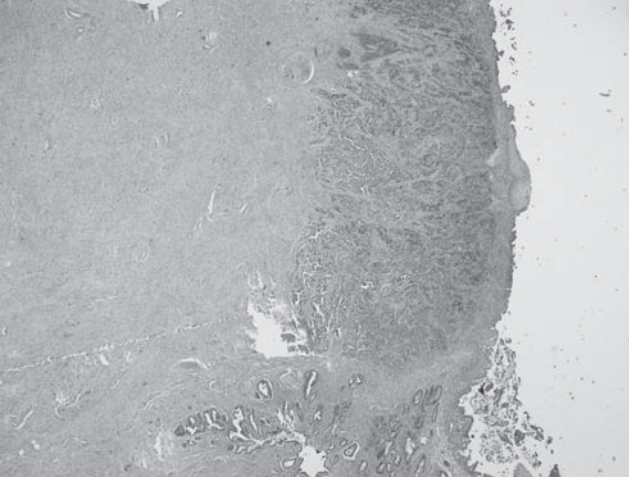
OLGU SUNUMU

42 yaşında hasta gebelik 2 parite 2, vajinal kanama ve akıntı yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Jinekolojik muayenesinde spekulumda serviks ön dudakta yaklaşık 2 cm çapında kanamalı, eroziv alan tespit edildi. Tuşe vajinalisde uterus normal cesamette ve her iki adneks normal palpe edildi; serviks normalin 2 katı büyüklüğünde idi. Tüm batın tomografisinde serviks boyutları artmış ve iç yapı heteroekojen görünümde izlendi. CA125: 23 mU/mL, diğer laboratuvar bulguları olağan bulundu. Kolonoskopide patoloji izlenmedi. Yapılan fraksiyone küretaj sonucu serviksde küçük hücreli nöroendokrin karsinom ve uterin kavitede basit atipisiz endometrial hiperplazi saptandı.

Hasta elektif şartlarda laparotomiye alındı. Modifiye radikal histerektomi ve pelvik lenf düğümü diseksiyonu yapıldı. Patoloji sonucu serviks küçük hücreli karsinom ve adenokarsinom,uterusta ise basit atipisiz endometrial hiperplazi saptandı. Adneksial patoloji yoktu. Alınan lenf nodlarında metastaz saptanmadı. Tümör 2 cm çapında idi, 13/20 mm servikal invazyonu mevcuttur. Vajen sınırında tümör saptan-



Şekil 2–Nöroendokrin serviks tümörü. Kromagranin X 20.

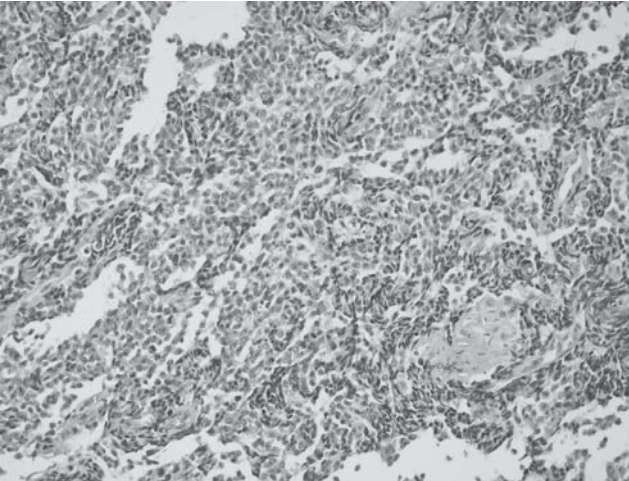


Şekil 3–Nöroendokrin serviks tümörü . HE X 4

madı. İmmunohistokimyasal olarak sinaptofizin, kromogranin ve CD 56 pozitif saptandı. Ki-67 %100 pozitif bulundu. Hasta multidisipliner jinekolojik onkoloji konseyinde görüşüldü, metastaz açısından tüm vücut pozitron emisyon tomografisi istendi ve çekim sonucu kalıntı tümör ya da metastaz ile uyumlu bulgu saptanmadı. Sisplatin –etoposid kemoterapi tedavisi başlandı.

TARTIŞMA

Serviksin küçük hücreli nöroendokrin tümörleri tüm servikal malignitelerin %2-5 ini oluşturan oldukça nadir bir tipidir ve çeşitli servikal kanserler arasın-



Şekil 4–Nöroendokrin serviks tümörü HE X 20

da en kötü prognoza sahiptir. Sık ve erken metastaz yapma eğilimindedir. Lenf düğümlerine ve lenfovasküler alana invaze olabildiği gibi hematojen yolla uzak metastaz da yapabilir. Histolojik yapısı ve davranışı diğer serviks karsinomlarına değil de akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer. Serviksin küçük hücreli nöroendokrin karsinomunda uzun süreli sağ kalım yalnızca sınırlı hastalığı olanlarda mümkündür. Evre 1B ve tümör çapı 4 cm den küçük ise sağ kalım artmakta iken evre 1B den ileri ve 4 cm den büyük çapa sahip ya da lenf düğümü pozitifliği saptanan hastalarda uzun sağ kalıma sahip değildir. Beş yıllık sağ kalım ortalama %0- 30 arasında değişir. FIGO sınıflamasına göre evre 1B küçük hücreli nöroendokrin karsinomda 5 yıllık sağ kalım oranı %50-60 iken bu oran evre 1B skuamöz hücreli karsinomda %90'dır.

Hemotoksin-eozin ile yapılan boyamalarda tümör hücrelerinde hiperkromatik nükleus, azalmış sitoplazma, nükleolusun yokluğu yada silinmişliği, sık mitoz ve nekroz izlenir. İmmunohistokimyasal olarak sinaptofizin, kromogranin, CD 56, nöron spesifik enolaz pozitifliği ise destekleyicidir.

Nadir görülmesinden ötürü araştırmacılar tarafından başlangıç tedavisi net olarak belirlenememiştir ancak multimodal tedavi uygulanması şarttır. Radikal histerektominin rolü net bilinmemekle birlikte kombine radyokemoterapi anahtar yönetimdir. Kemoterapotik olarak sisplatin-etoposid veya vinkristin-adriamisin-siklofosamid rejimleri uygulanır.

KAYNAKLAR

1. Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C, Eifel PJ. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol.* 2004 Apr;93(1):27-33.
2. Kasamatsu T, Sasajima Y, Onda T, Sawada M, Kato T, Tanikawa M. Surgical treatment for neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Dec;99(3):225-8.
3. Lee JM, Lee KB, Nam JH, Ryu SY, Bae DS, Park JT, Kim SC, Cha SD, Kim KR, Song SY, Kang SB. Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of a multi-center retrospective Korean study. *Ann Oncol.* 2008 Feb;19(2):321-6.
4. Reig Castillejo A, Membrive Conejo I, Foro Arnalot P, Rodríguez de Dios N, Algara López M. Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix. *Clin Transl Oncol.* 2010 Jul;12(7):512-3