

Overin Yetişkin Tip Granüloza Hücreli Tümörleri: 22 Vakanın Retrospektif Klinik Analizi

Koray Güneş YÜCEL, Ertaç GÜMÜŞ, Öztürk ŞAHİN, Hakan OZAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Granuloza hücreli tümörler overin nispeten nadir görülen, fonksiyonel ve düşük gradeli tümörleridir. Tüm over kanserlerinin %2-3'ünü oluştururlar. Bu çalışmanın amacı, olguların klinik seyri, tedavisi ve tedavi sonuçlarını incelemek ve overin granuloza hücreli tümörleri ile ilişkili prognostik faktörleri ortaya koymaktır. 1993 ile 2012 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD'nde overin granuloza hücreli tümörü tanısı ile cerrahi evrelemesi ve tedavisi yapılan 22 olgunun klinik bulguları, uygulanan tedaviler ve hastalık takip sonuçları araştırılmıştır. Hastaların klinik evrelemesinde FIGO evrelemesi kullanılmıştır. Primer cerrahiden sonra medyan takip süresi 24.50(9-41) aydır. Hastaların medyan yaşı 44 (28 - 83) yıl olarak saptandı. Hastaların %45'i premenopozal durumda idi. En sık başvuru şikayeti kasık ağrısı (%54,5) olarak saptandı. Ca 125 seviyeleri 6 hasta dışında normal değerlerde saptandı. Yedi olguya primer optimal cerrahi prosedür uygulanırken, 1 olguya fertilite koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Diğer olgulara ise primer optimal cerrahi prosedür uygulanmamıştır. Bu çalışmada, hastalığın evresi tek başına hastalık için en önemli bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. Diğer prognostik faktörlerin öneminin belirlenebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri. Granuloza hücreli tümörler. Analiz.

Granulosa Cell Tumors of the Ovary: Retrospective Analysis of 22 Cases

ABSTRACT

Granulosa cell tumors (GCT) are relatively rare, functional and low-grade neoplasms of ovary. They constitute 2-3% of all ovarian cancers. The aim of this study is to investigate clinical course, management and treatment outcome of the patients, and to reveal prognostic factors related with GCT. Twenty two patients who were diagnosed as GCT at Uludağ University Faculty of Medicine Obstetrics and Gynecology clinics between 1993 and 2012 were enrolled in the study. Patients were evaluated by using FIGO staging. Median follow up after surgery was 24.50(9-41) months. Median age was 44 (28 - 83) years. Most frequent symptom of the patients was inguinal pain (54,5%). Ca 125 levels were assigned in normal ranges except six cases. Seven cases were treated with optimal surgical procedure and conservative surgery for fertility was performed in one case. Other cases were not treated with optimal surgery. In this study, stage of the tumor was determined as the most important independent prognostic factor. Studies with larger series are needed to expose the importance of other prognostic factors.

Key Words: Ovarian cancer. Granulosa tumors. Analysis.

Granuloza ve teka hücreli tümörler, tüm over kanserlerinin %2-3'ünü oluştururlar. Uzun süreli doğal hikayesi, geç nüks eğilimi ve çoğunlukla iyi prognozlu olmaları ile karakterizedir. Overlerde sınırlı olan tümör olgularında primer tedavi seçeneği cerrahidir. Ancak, yüksek risk faktörü olan veya ilerlemiş hastalığı olan olgularda, platin bazlı kombine kemoterapi rejimleri de tedaviye ek olarak tavsiye edilir.

Tümörün evresi, hastanın tanı anındaki yaşı, primer cerrahiden sonra rezidü tümörün kalıp kalmaması

granuloza hücreli tümörlerde prognostik faktörler olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte hastalığın insidansının düşük olması, standart bir tedavi seçeneğinin oluşturulamaması prognostik faktörlerin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada granuloza hücreli kanserli 22 hastanın retrospektif klinik analizi yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, 1993 ile 2012 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD'nde overin granuloza hücreli tümörü tanısıyla tedavi edilen olgular değerlendirilmiştir. Veriler retrospektif olarak onkoloji takip formlarından elde edilmiştir. Yaş, gravida ve parite, menopozal durum, şikayet, cerrahi ve adjuvan tedavi, tümör rekürrensi, mortalite ve sağ kalım süresi verileri kaydedilmiştir.

Geliş Tarihi: 20.03.2013
Kabul Tarihi:14.06.2013

Dr. Ertaç GÜMÜŞ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0224 295 25 41
e-posta: ertacgumus@hotmail.com

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Sürekli ve kesikli değişkenler medyan(minimum-maksimum) değerleri ile birlikte verilmiş olup, kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Rekürrensi olan ve olmayan olguların evre ve yaş gruplarına göre karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmada, istatistiksel olarak anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların medyan yaşı 44 (28 - 83) yıldır. Medyan gravida sayısı 3 (0 - 13) ve medyan parite sayısı 2 (0-10) olarak bulunmuştur. Granüloza hücre tümörü olan 22 hastanın, 19 yıllık süre içerisinde klinik verileri takip edilmiştir. Hastaların % 45,5'i premenopozal durumdadır. En sık başvuru şikayeti %54,5 ile kasık ağrısı olarak bulunmuştur. Serum Ca 125 değeri 16(%72.7) kişide normal(<35), 6(%27.3) kişide ise yüksek(≥ 35) olarak saptanmıştır (Tablo-I).

Tablo I- Hastaların Klinik Bilgileri

	n(%)
Yaş	
<50	12(54,5)
≥ 50	10(45,5)
Menopozal durum	
Premenopoz	10 (45,5)
Postmenopoz	12 (54,5)
Başvuru şikayeti	
Adet Düzensizliği	3(13,6)
Kasık Ağrısı	12 (54,5)
Abdominal distansiyon	4 (18,2)
Diğer	3 (13,7)
Preoperatif serum CA-125 değeri	
Normal	16(72,7)
Yüksek	6(27,3)

Tüm hasta grupları cerrahi prosedür açısından gruplandırılmıştır. Yedi olguya (%31,8) primer evreleme cerrahisi, total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi + bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu + omentektomi uygulanmıştır. Bir olguya gebelik nedeniyle unilateral salpingo-ooferektomi + bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu + omentektomi + tümöral debulking uygulanmıştır. İki olguya yaygın batın içi yapışıklıklardan dolayı total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi + tümöral debulking uygulanmıştır. Bir olgu, over kisti tanısıyla operasyona alınmış ve unilateral salpingo-ooferektomi uygulanmıştır (Tablo-II).

Tablo II- Hastaların Karakteristik Özellikleri

Hastaların Cerrahi ve Patoloji Bulguları	n (%)
Ovarian tümör	
Unilateral	22 (100)
Bilateral	0 (0)
Cerrahi	
Optimal cerrahi	7 (31,8)
USO+BPPLND+Omentektomi	11(50)
TAH+BSO	3 (13)
Uso	1 (4,5)
Sitoloji	
Benign	10 (45,5)
Malign	2 (9,1)
Alınmamış	10 (45,5)

Figo sınıflamasına göre evre 1-2'de, 20 olgu (%90,9) mevcuttu. Diğer 2 olgunun, tanı anında evre 3 aşamasında olduğu tespit edilmiştir. Anormal uterin kanama gösteren 3 olgunun hepsinin evre 1 hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Üç olguda ise operasyon esnasında batında asit saptanmıştır. Operasyon esnasında saptanan medyan over çapı 11.50(4-25) cm olarak ölçülmüştür. Tüm overyan kitlelerin unilateral olduğu görülmüştür. Altı hasta (%27,3) adjuvan kemoterapi alırken, 16 hasta adjuvan kemoterapi almamıştır. İleri evre (evre 3) hastaların hepsi kemoterapi alırken, evre 1-2 hastaların % 25'i kapsül invazyonu ve kist rüptürü nedeniyle kemoterapi almıştır. Primer cerrahiden sonra medyan takip süresi 24.5 (9-41) aydır. Beş yıllık ortalama sağ kalım %100 olarak saptanmıştır. Olguların izlem süreci içerisinde 2 olguda tümör rekürrensi izlenmiştir. Her iki olgu da tanı anında evre 3 aşamasında saptanmıştır. Dış merkezde optimal olarak opere edilmeyen ve operasyon sonrası kemoterapi programına alınan ve sonrasında tarafımızca takip edilen olguda rekürrens 36. ayda tespit edilirken, yine optimal olarak opere edilmeyen fakat operasyon sonrası kemoterapi programına alınan olguda rekürrens 72. ay olarak tespit edilmiştir. Evre 1-2 aşamasındaki hastaların takibinde rekürrens izlenmemiştir. Rekürrens saptanan hastaların özellikleri, klinik takip ve bulguları Tablo-III'de ve rekürrensin yaş ve hastalığın evresi ile ilişkisi Tablo-IV'de gösterilmiştir.

Tablo III- Rekürrens İzlenen Hastaların Özellikleri

Yaş	evre	adjuvan tedavi	rekürrens zamanı	rekürrens yeri	rekürrens sonrası takip	rekürrens sonrası tedavi	son durum
51	3	Yok	36 ay	Abdomen	72 ay	Kt	yaşiyor
54	3	+	72 ay	Abdomen	120 ay	cerrahi ve kt	yaşiyor

Tablo IV- Rekürrensin Yaş ve Hastalığın Evresi ile İlişkisi

	Rekürrens (+) (n=2)	Rekürrens (-) (n=20)	P
Evre 1-2	0	20	0,004
Evre 3	2	0	
Yaş<50	0	13	0,156
Yaş ≥ 50	2	7	

Tartışma

Granuloza hücreli tümörler (GHT), overin daha sık görülen epitelyal kanserlerine oranla daha az rastlanan ve daha iyi prognozlu olan tümör grubudur. Ancak yine de GHT'ler nüks etme eğiliminde olan tümörlerdir. Yetersiz cerrahi prosedürlere bağlı olarak hastaların sağ kalım sürelerinin kıaldığı ve rekürrenslerin olduğu görülmektedir. Bu nedenle hastalığın tanı aşamasından itibaren izlem süresi içerisinde klinik takibinin bilinmesi önem arz etmektedir.

Hastalığın en sık başvuru şikayeti bazı çalışmalarda abdominal distansiyon olarak tespit edilirken, 6,7 bazı çalışmalarda ise en sık anormal vaginal kanama olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda en sık başvuru şikayeti olarak kasık ağrısı tespit edilmiştir (%54,5). Yapılan çalışmalarda, hastalığın evresi, GHT için önemli prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Hastalığın evre 1-2 aşamasında ortalama yaşam süresi ileri evreye göre daha fazla bulunmuştur. Hastalığın over dışına yayılımı söz konusu olduğu zaman mortalite en az %40 olarak bildirilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada, 5 yıllık ortalama yaşam süresi % 100 olarak tespit edilmiştir. GHT'de bildirilen rekürrens oranı %25 kadardır ve rekürrens ortalama olarak 5 ile 10 yıl arasında meydana gelmektedir. Rekürrens oranları hastalığın evresi ile yakından ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda rekürrens oranı, evre 1-2'ye göre ileri evrelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır (Tablo-IV, p=0.004). Bu bulgu, literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Hastanın yaşı bazı çalışmalarda prognostik faktör olarak gösterilmektedir. Çalışmamızda 50 yaş sınır olarak kullanılmıştır. Çalışmamızdaki rekürrensli olguların tamamı 50 yaşın üzerindeki hastalardan oluşmaktadır. Over fonksiyonları ve reproduktivite ile ilişkisini kriterize etmek amacıyla yaş sınırı 50 olarak kabul edilmiştir. Rekürrens saptanmayan hasta grubunda 7 olgu 50 yaşın üzerindedir. Yaşın rekürrens üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (Tablo-IV, p=0.156). Bu sonuç Ayhan ve ark.'nın yaptıkları çalışma ile benzerdir. Yaş grupları arasında rekürrens oranları açısından istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Çoğu araştırmacılar tarafından, epitelyal over kanserlerinde tümör markeri olarak kullanılan Ca 125'in, granuloza hücreli tümörlerde yükselmediği gösterilmiştir. Yine erken ve ileri evre hastalardaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit eden çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda olguların %72.7'sinde serum Ca 125 değerleri normal düzeyde tespit edilmiştir. Takibi yapılan 6 olguda Ca 125 değeri yüksek bulunmuştur. Abdominal asit granuloza hücreli tümörlerde sık karşılaşılan bir durum değildir. Bizim çalışmamızda da takibini yaptığımız olguların yalnızca üçünde (%13,6) abdominal asit izlenmiştir. Hastalığın tedavisinde cerrahi, hem hastalığın tanı anındaki yaygınlığının belirlenmesi

hem de operasyon sonrası adjuvan tedavi açısından değerlendirilmesine olanak vermesinden dolayı ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Başlangıç cerrahi prosedür hala tartışmalı ve standardize değildir. Bazı çalışmalarda konservatif cerrahi ile hastalığın tekrar ortaya çıkma olasılığının yüksek olduğu, radikal cerrahi ile sağ kalım oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu tümörlerin insidansının düşük olması nedeniyle randomize çalışmalarla desteklenen güncel adjuvan kemoterapilerin değerlendirilmesi her zaman mümkün olamamaktadır. Bu nedenle adjuvan kemoterapinin Sağ kalım üzerine etkisi net değildir. Buna karşılık adjuvan tedavi ileri evre hastalığı olan veya metastatik olgularda tercih edilmelidir. Çalışmamızdaki 7 olguya optimal cerrahi uygulanmış olup tüm olgular evre 1 olarak değerlendirilmiştir. İki olgu, kapsül invazyonu veya kist rüptürü nedeniyle kemoterapi programına alınmıştır. Bu iki hasta operasyon sonrası 24 (13-41) ay takip edilmiştir. Yedi olgunun da postoperatif takiplerinde rekürrens veya herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır. Overin yetişkin tip granuloza hücreli tümörlerinin %97'sinde FOXL2 gen mutasyonu gösterilmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda en önemli prognostik faktör olarak hastalığın tanı anındaki evresi bulunmuştur. Hastalığın evresiyle rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur. Hastalığın klinik seyri, tedavi protokollerini netleştirebilmek için daha çok olgu sayısı ile vaka kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Van Holsbeke C, Domali E, Holland TK et al. Imaging of gynecological disease . Clinical and ultrasound characteristics of granulosa cell tumors of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:450-6.
2. Uygun K, Aydiner A, Saip P et al. Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 2003;88:400-3.
3. Ayhan A, Salman MC, Velipasoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol* 2009;3:158-63.
4. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1
5. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180-9.
6. Malmström H, Högberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994;52:50-5.
7. Shembekar M, Casacang D, Keen E. Granulosa cell tumours of the ovary express inhibin but not CA 125. *J Obstet Gynecol* 1998;4:355-8.
8. Gershenson DM, Morris M, Burke TW, Levenback C, Matthews CM, Wharton JT. Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Obstet Gynecol* 1996;87:527-31.
9. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;56:338-44.

10. Ohel G, Kaneti H, Schenker JG. Granulosa cell tumors in Israel: a study of 172 cases. *Gynecol Oncol* 1983;15:278-86.
11. Fox H, Agrawal K, Langley FA. A clinicopathological study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer* 1975;35:231-41.
12. Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980;55:231-8.
13. Schwartz PE, Smith JP. Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:402.
14. Gitsch G, Kohlberger P, Hanzal E, Kolbl H, Breitenacker G. Immunohistochemical differentiation between ovarian granulosa cell tumors and ovarian carcinomas. *Arch Gynecol Obstet* 1991;249:173-7.
15. You XL, Yin RT, Li KM et al. Clinical and pathological analysis on ovarian granulosa cell tumors. *Sichuan da Xue Xue Bao Bao Yi Xue Ban* 2010;41:467-70.
16. Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, Leung G, Zayed A, Mehl E, Kalloger SE, Sun M, Giuliany R, Yorlida E. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med*. 2009; 360:2719-29.