

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Overin Granuloza Hücreli Tümörleri: 10 Vakanın Retrospektif Klinik Analizi

Murat KAYAOĞLU, Sibel ÖZSOY, Hakan OZAN, Mehmet Aral ATALAY

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. 1992 ile 2007 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD'nde overin granuloza hücreli tümörü tanısı ile cerrahi evrelemesi ve tedavisi yapılan 10 olgunun klinik bulguları, uygulanan tedaviler ve hastalık takip sonuçları araştırılmıştır. Hastaların klinik evrelemesinde FIGO evrelemesi kullanılmıştır. Primer cerrahiden sonra ortalama takip süresi 79.9±60.2 aydır. Hastaların ortalama yaşı 41.80±11.23 olarak saptandı. Hastaların %50'si premenopozal durumda idi. En sık premenopozal başvuru şikayeti irregüler ve şiddetli vaginal kanama (%35.7), en sık postmenopozal başvuru şikayeti ise karın ve kasık ağrısı olarak saptandı (%28.6). Ca 125 seviyeleri 1 hasta dışında normal değerlerde saptandı. Beş olguya primer optimal cerrahi prosedür uygulanırken, 1 olguya fertilitate koruyucu cerrahi uygulanmıştı. Diğer olgulara ise primer optimal cerrahi prosedür uygulanmamıştı. Bu çalışmada, hastalığın evresi tek başına hastalık için en önemli bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. Diğer prognostik faktörlerin önemini belirlebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri. Klinik analiz. Prognoz.

Granulosa Cell Tumors of Ovary: Retrospective Analysis of 10 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. Ten patients who were diagnosed as GCT at Uludağ University Faculty of Medicine Obstetrics and Gynecology clinic between 1992 and 2007 were enrolled in the study. Patients were evaluated by using FIGO staging. Mean follow up after surgery was 79.9±60.2 months. Mean age was 41.80±11.23. Fifty percent of the patients were premenopausal. Most frequent symptom in premenopausal patients was irregular and profuse vaginal bleeding (35.7%), while abdominal and inguinal pain were prominent in postmenopausal period (28.6%). Ca 125 levels were assigned in normal ranges except one case. As 5 cases were treated with optimal surgical procedure, fertility preserving surgery was performed in 1 case. Other cases were not treated with optimal surgery. In this study, stage of the tumor was determined as most important independent prognostic factor. Studies with larger series are needed to expose the importance of other prognostic factors.

Key Words: Over cancer. Clinical analysis. Prognosis.

Granuloza ve teka hücreli tümörler, tüm over kanserlerinin %2-3'ünü oluştururlar¹. Uzun süreli doğal hikayesi, geç nüks eğilimi ve çoğunlukla iyi prognozlu olmaları ile karakterizedir^{1,2}. 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 edilir³.

Tümörün evresi, hastanın tanı anındaki yaşı, primer cerrahiden sonra rezidü tümörün kalıp kalmaması granuloza hücreli tümörlerde prognostik faktörler olarak bildirilmektedir^{1,4}. Bununla birlikte hastalığın insidansının düşük olması, standart bir tedavi seçeneğinin oluşturulamaması prognostik faktörlerin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır⁵. Bu çalışmada granuloza hücre kanserli 10 hastanın retrospektif klinik analizi yapılmıştır.

Geliş Tarihi: 08.04.2011
Kabul Tarihi: 23.08.2011

Dr. Murat KAYAOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 2952516
e-posta: kkkayaoglu@hotmail.com

Gerçek ve Yöntem

Bu çalışmada, 1992 ile 2007 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, gravide ve parite, menopozal durum, şikayet, cerrahi ve adjuvan tedavi, tümör rekürrensi, mortalite ve sağ kalım süresi verileri kaydedilmiştir.

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (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 karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Çalışmada, istatistiksel olarak anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 41.80 ± 11.23 'dir (23 - 55). Ortalama gravida 3.5 ± 2.95 (0 - 11) ve ortalama parite sayısı 2.56 ± 1.51 (1 - 6) olarak bulunmuştur. Granuloza hücre tümörü olan 10 hastanın, 15 yıllık süre içerisinde klinik verileri takip edildi. Hastaların % 50'si premenopozal durumdadır. En sık premenopozal başvuru şikayeti irregüler ve şiddetli vaginal kanama (%35.7), en sık postmenopozal başvuru şikayeti ise karın ve kasık ağrısı olarak bulunmuştur (%28.6). Ca 125 seviyeleri 1 hasta dışında normal değerlerde saptanmıştır. Ortalama Ca 125 değeri 45.92 ± 102.28 IU/ml (5.6 IU/ml - 336.60 IU/ml), yüksek olan olgudaki Ca 125 değeri ise 336 IU/ml olarak saptanmıştır (Tablo-I). Bu olgunun klinik evresi Figo 2B'dir.

Tablo-I: Hastaların Karakteristik Özellikleri

Klinik Bilgiler	Hasta Sayısı (%)
Yaş	
<50	6 (60)
≥ 50	4 (40)
Menopozal durum	
Premenopoz	6 (60)
Postmenopoz	4 (40)
Başvuru şikayeti	
Anormal uterin kanama	5 (50)
Kasık ağrısı	3 (30)
Abdominal distansiyon	2 (20)
Preoperative CA-125	
Normal	9 (90)
Yüksek	1 (10)

Tablo-II: Hastaların Cerrahi ve Patoloji Bulguları

Bulgular	Hasta Sayısı (%)
Ovarian tümör	
Unilateral	10 (100)
Bilateral	0 (0)
Cerrahi	
Optimal cerrahi	5 (50)
Uso*+bplnd**+omentektomi	1 (10)
Tah+bso***	3 (30)
Uso	1 (10)
Sitoloji	
Benign	6 (60)
Malign	0 (0)
Alınmadı	4 (40)

* Unilateral salpingo-oofektomi,

** Bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu,

***Total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-oofektomi

Tüm hasta grupları cerrahi prosedür açısından gruplandırılmıştır. Beş olguya (%50) primer evreleme cerrahisi, total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-oofektomi + bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu + omentektomi uygulanmıştır. Bir olguya batın içerisindeki yaygın yapışıklıklardan dolayı unilateral salpingo-oofektomi + bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu + omentektomi + tümöral debulking uygulanmıştır. Yine diğer bir olguya yaygın batın içi yapışıklıklardan dolayı total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-oofektomi + tümöral debulking uygulanmıştır. Bir olgu, over kisti tanısıyla operasyona alınmış ve unilateral salpingo-oofektomi uygulanmıştır (Tablo-II). Yirmi üç yaşında gebelik öyküsü ve yaşayan çocuğu bulunmayan olgunun postoperatif patolojik tanısı granuloza hücreli tümör olarak raporlanmıştır. Figo sınıflamasına göre evre 1-2'de, 8 olgu (%80) mevcuttu. Diğer 2 olgunun, tanı anında evre 3-4 aşamasında olduğu tespit edilmiştir. Anormal uterin kanama gösteren 5 olgunun hepsinin evre 1 hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde, operasyon esnasında batında asit saptanmamıştır.

Operasyon esnasında saptanan ortalama over çapı 9.1 ± 4.5 cm ölçülmüştür (4cm - 20cm). Tüm overyan kitlelerin unilateral olduğu tespit edilmiştir. Bilateral over tümörü tespit edilmemiştir.

Altı hasta (%60) adjuvan kemoterapi alırken, 4 hasta adjuvan kemoterapi almamıştır. İleri evre (evre 3) hastaların hepsi kemoterapi alırken, evre 1 hasta gruplarından % 50'si kapsül invazyonu ve kist rüptürü nedeniyle kemoterapi almıştır. Primer cerrahiden sonra ortalama takip süresi 79.9 ± 60.2 aydır (7 ay - 192 ay). Beş yıllık ortalama sağ kalım %90 olarak saptanmıştır.

Olguların izlem süreci içerisinde 2 olguda tümör rekürrensi izlenmiştir. Her iki olgu da tanı anında evre 3

Overin Granuloza Hücreli Tümörleri

aşamasında saptanmıştır. Dış merkezde optimal olarak opere edilmeyen ve operasyon sonrası kemoterapi programına alınmayan 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. Yaptığımız çalışma süresince, Figo evre 1-2 aşamasındaki diğer hastaların takibinde rekürrens izlenmemiştir. Rekürrens saptanan hastaların özellikleri, klinik takip ve bulguları Tablo-III'de ve rekürrens 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: Rekürrens Yaş ve Hastalığın Evresi ile İlişkisi

	Rekürrens (+) (n=2)	Rekürrens (-) (n=8)	P
Evre 1-2	0	8	0.022*
Evre 3-4	2	0	
Yaş<50	0	6	0.133
Yaş≥50	2	0	

Tartışma

Granuloza hücreli tümörler (GHT) overin daha sık görülen epitelyal kanserlerine oranla daha az görülen, daha iyi prognozlu tümör grubudur. Ancak yine de GHT'ler nüks etme eğiliminde olan tümörlerdir. Yetersiz cerrahi prosedürlere bağlı olarak hastaların sağ kalım sürelerinin kısaldığı 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.^{5,8} Çalışmamızda en sık başvuru şikayeti olarak anormal vaginal kanama tespit edilmiştir (%50). En sık postmenopozal başvuru şikayeti ise karın ve kasık ağrısıdır (%28.6).

Yapılan çalışmalarda, hastalığın evresi, GHT için önemli prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir.^{1,4,8} Hastalığın evre¹⁻² aşamasında ortalama yaşam süresi ileri evreye göre daha fazla bulunmuştur. Hastalığın over dışına yayılımı söz konusu olduğu zaman morta-

lite en az %40 olarak bildirilmiştir.^{8,9} Yapmış olduğumuz çalışmada, 5 yıllık ortalama yaşam süresi % 90 olarak tespit edilmiştir. Takip ettiğimiz olgulardan sadece 1 olguda mortalite izlenmiştir ve 23 yaşındaki bu olguya fertilitate koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Juvenil granuloza hücreli tümör, evre 2B olan olguya kemoterapi başlanmıştır. Hastanın takibi primer cerrahiden sonra 7. ayda exitus ile sonuçlanmıştır.

GHT'de bildirilen rekürrens oranı %25 kadardır ve rekürrens ortalama olarak 5 ile 10 yıl arasında meydana gelmektedir.¹⁰⁻¹² Rekürrens oranları hastalığın evresi ile yakından ilişkili bulunmuştur.⁸ Çalışmamızda rekürrens oranı, evre 1-2'ye göre ileri evrelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır (Tablo-IV, p=0.022). Bu bulgu, yapılan 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. Rekürrens saptanmayan hasta grubunda 2 olgu 50 yaşın üzerindedir. Yaşın rekürrens üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (Tablo-IV, p=0.133). Bu sonuç Ayhan ve ark. yaptıkları çalışma ile benzerdir. Yaş grupları arasında rekürrens oranları açısından istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.⁸

Çoğu araştırmacılar tarafından, epitelyal over kanserlerinde tümör markeri olarak kullanılan Ca 125'in, granuloza hücreli tümörlerde yükselmediği gösterilmiştir.¹³⁻¹⁵ Yine erken ve ileri evre hastalardaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit eden çalışmalar mevcuttur.⁸ Çalışmamızda Ca 125 değerleri %90 oranında normal değerlerde tespit edilmiştir. Takibi yapılan sadece 1 olguda Ca 125 değeri yüksek bulunmuştur.

Abdominal asit granuloza hücreli tümörlerde sık karşılaşılan bir durum değildir.^{5,7} Bizim çalışmamızda da takibini yaptığımız olguların hiçbirisinde abdominal asit izlenmemiştir.

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.^{8,11} 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.^{5,6} Buna karşılık adjuvan tedavi ileri evre hastalığı olan veya metastatik olgularda tercih edilmelidir. Çalışmamızdaki 5 olguya optimal cerrahi prosedürü uygulanmış olup tüm olgu-

lar evre 1 olarak değerlendirilmiştir. İki olgu, kapsül invazyonu veya kist rüptürü nedeniyle kemoterapi programına almıştır. Üç olgu ise kemoterapi için mevcut bulgular bulunmadığından kemoterapi programına alınmamıştır. Hastalar operasyon sonrası ortalama 62.4±40.1 ay (24 ay - 120 ay) takip edilmiştir. Beş olgunun da postoperatif takiplerinde rekürrens veya herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır.

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. Malmström H, Högberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994;52:50-5.
2. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;56:338-44.
3. 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.
4. Schwartz PE, Smith JP. Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:402-11.
5. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180-9.
6. Van Holsbeke C, Domali E, Holland TK et al. Imaging of gynecological disease (3): Clinical and ultrasound characteristics of granulosa cell tumors of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:450-6.
7. 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.
8. Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu 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;3:158-163.
9. 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.
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. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1-12.
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. 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.
16. Pautier P, Lhomme C, Culine S, Duvillard P, Michel G, et al. Adult granulosa-cell tumor of the ovary: a retrospective study of 45 cases. *Int J Gynecol Cancer* 1997;7:58-65.