

Overde Granüloza Hücreli Tümör, Appendiks Kaynaklı Primer Karsinoid Tümör ve Lenf Nodunda Endosalpingiosis

Orhan Ünal, MD; Oluş Api, MD; Kadir Güzelmeriç, MD; Cem Turan, MD;
Aylin Ege Gül, MD; Mehmet Yıldırım, MD.

ÖZET

Günümüzde eş zamanlı primer tümörlerin insidansı giderek artmaktadır. Burada primer bir overde granüloza hücreli tümör ile appendiks kaynaklı primer karsinoid tümörün beraber görüldüğü bir olgunun klinik ve histopatolojik özellikleri tanımlanmaktadır. Ayrıca hastanın sağ eksternal iliak lenf nodunda tespit edilen endosalpingiosis odağının önemi ve overde neoplazmlarla ilişkisi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Granüloza Hücreli Tümör, Karsinoid Tümör, Endosalpingiosis.

ABSTRACT

In recent years, there's an increasing incidence of concomitant primary tumors of different organ systems. In this article, we present the clinical and histopathologic characteristics of a case in which primary granulosa-cell tumor of the ovary and primary carcinoid tumor of the appendix are detected concomitantly. In addition, the importance of endosalpingiosis identified in the right external iliac lymph node and its relation with ovarian neoplasms have been discussed.

Key Words: Granulosa-cell Tumor, Carcinoid Tumor, Endosalpingiosis.

GİRİŞ

Günümüzde eş zamanlı primer tümörlerin insidansı giderek artmaktadır. Gastrointestinal sistemde en fazla terminal ileumdan kaynaklanan karsinoid tümörler geniş klinikopatolojik spektrum gösterirler. Gastrointestinal traktın iyi diferansiye karsinoidleri potansiyel olarak maligndir ve her ne kadar malign olsalar da hastalığın geç döneminde metastaz yaparlar (1).

Östrojen salgılayan granüloza hücreli tümörler overin sex-kord stromal tümörlerinden olup tüm overde malignensilerin %5-8'ini oluştururlar (2, 3).

Tüm overde tümörlerin %5-6'sını ise başta kadın genital traktüsü olmak üzere; meme veya gastrointestinal traktüsünden kaynaklanan tümörlerin metastazları teşkil etmektedir (4). Overlerin metastatik karsinoid tümörleri bu metastazlar arasında %2 oranında görülürken overin primer karsinoidleri ise çok nadir olgular olup literatürde yalnız 21 adet vaka bildirilmiştir (5, 6).

Overin karsinoid tümörü ile granüloza hücreli tümörünün patolojik olarak ayırıcı tanısı çok güçtür. Hücrelerin dizilim paternindeki benzerlik ve hücrelerin morfolojisi bu güçlüğü neden olmaktadır. Ancak

immünohistokimyasal boyama tekniklerinin kullanımı ile kesin tanı koyabilmek mümkün olmaktadır (6).

Endosalpingiosis ise endometriosis benzeri bir olgu olup; tubaları döşeyen mukozal dokunun ektopik yerleşim göstermesidir. Ancak; endometriosisin aksine infertilite ve kronik pelvik ağrı etyolojisinde fazla etken olmadığı görülmüştür (7). Endosalpingiosisin önemi düşük malign potansiyel gösteren seröz overde neoplazmlarla gösterilmiş bağlantısından kaynaklanmaktadır (7).

Kliniğimizde adneksiyal kitle öntanısıyla laparotomi yapılan bir hastada patolojik inceleme sonucunda primer overde granüloza hücreli tümör, appendiks kaynaklı primer karsinoid tümör ve sağ eksternal iliak lenf nodunda endosalpingiosis tanısı konulmuştur. Her iki tümörün aynı hastada primer olarak ortaya çıkması, endosalpingiosisin eşlik etmesi ve benzer bir olgunun literatürde hiç bildirilmemiş olması nedeniyle bu olgu sunuma değer görülmüştür.

OLGU SUNUMU

37 yaşında gravidası 8, paritesi 4 olan hasta kasık ağrısı şikayetiyle kliniğe başvurdu. Bu şikayetin 3 aydır sürdüğü ve hastanın son 9 aydır amenorede olduğu öğrenildi. Hastanın kilo kaybı, iştahsızlık, konstipasyon, diyare veya sıcak basması gibi herhangi bir yakınması mevcut değildi. Pelvik muayene ve ultrasonografik tetkikler sonucunda 44x23 mm ölçülerinde sol adneksiyal yerleşimli solid kitle tespit edildi. Tümör belirteçlerinden beta-hCG, alfa-fetoprotein (AFP), karsinoembriyonik antijen (CEA), CA-125, CA 19-9 normal sınırlarda tespit edildi. Amenore durumunun değerlendirilmesi için bakılan Follikül Stimulan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH), Estradiol (E₂), Prolaktin (PRL) normal sınırlarda tespit edildi.

Adneksiyal kitlenin ultrasonografide Sassonne kriterlerine göre malignite yönünden düşük skor alması, tümör belirteçlerinin normal sınırlarda çıkması ve hastanın genç yaşı nedeniyle hasta laparoskopiyeye alındı. Laparoskopide sol overden kaynaklanan solid kitlenin etrafıyla yapışıklık göstermesi ve yüzeyinin

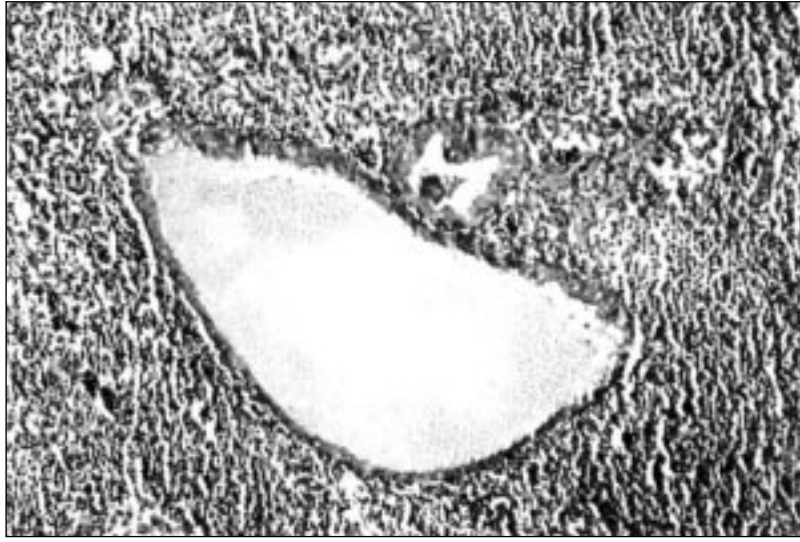
düzensiz izlenmesi nedeniyle laparotomiye geçildi. Laparotomide sol salpingo-ooferektomi yapılarak frozen section patolojik inceleme için gönderildi. Sonuç granüloza hücreli tümör olarak geldi. Hastanın 37 yaşında olması, yaşayan 4 çocuğunun bulunması nedeniyle sağ salpingo-ooferektomi, total histerektomi, appendektomi, omentektomi, selektif pelvik lenf nodu örnekleme yapılarak operasyon tamamlandı.

Operasyon materyalinin patolojik incelemesinde rezeksiyon materyalinden alınan örnekler rutin doku takibinden sonra parafin bloklarına gömülerek 4-5 mikronluk kesitler alındı. Sağ overe ait kesitlerde oval ya da yuvarlak çekirdekli, bazıları nükleer 'groove' içeren hücrelerden oluşan, solid tarzda gelişim gösteren tümöral lezyon izlendi. Arada 'Call-Exner' cisimleri de görülmekteydi.

Appendiks kesitlerinde ise yuvarlak çekirdekli, granüler eozinofilik sitoplazmalı, uniform hücrelerin yuvalar ya da asiner yapılar oluşturduğu tümör infiltrasyonu saptandı.

Hem over hem de appendiksteki tümöre LSAB alkalen fosfataz yöntemiyle uygulanan immünohistokimyasal incelemede overdeki tümör hücrelerinde smooth muscle aktin, desmin ve S-100 (Neomarkers, USA) ile pozitif boyanma saptanırken, keratin, kromogranin, nöron-spesifik enolaz (NSE) ve sinaptofinin (Neomarkers, USA) ile pozitif boyanma saptanırken; aktin, desmin ve S-100 (Neomarkers, USA) ile boyanma olmadı. Histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgularla birlikte olgu, overin granüloza hücreli tümörü ve appendikste primer karsinoid tümör olarak yorumlandı. Ayrıca; sağ eksternal iliak lenf nodlarından birinde ise lenfoid foliküller arasında görülen tubal epitelle döşeli gland yapıları endosalpingiosis olarak değerlendirildi (Resim 1). Bunların dışında endometrium değerlendirildiğinde ise düzensiz proliferasyon tespit edildi.

Hastada postoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Takibe alınan hastanın over tümörü Evre 1A olduğu için adjuvan kemoterapiye gerek görülmedi. 35 aydır hastada nüks over tümörü veya karsinoid metastazı yönünden bir bulgu tespit edilmemiş olup; hasta halen takip altındadır.



Şekil 1. Lenf nodunda endosalpingiosis odağı (H+E x10).

TARTIŞMA

Karsinoid tümörler gastrointestinal traktta herhangi bir yerden gelişebilirler, ancak biyolojik davranışları sıklıkla önceden tahmin edilemez. Semptomlar amin veya peptid sekresyonlarına bağlıdır. Paradoksal olarak birçok sessiz davranış gösteren karsinoid tümörler immünohisokimyasal incelemede multipl peptidler içerirler. Bu semptomların yokluğu peptidlerin karaciğer tarafından hızlı yıkılışına veya ürünlerin intermitan salınımına veya az yapımına bağlı olabilir (1,8). Bu olguda da fonksiyonel olarak sessiz bir karsinoid tümörün varlığı dikkati çekmektedir. Karsinoid tümör, hastada yüzde ve boyunda kızarma, ödem, hipotansiyon ve taşikardi nöbetleri, bulantı, kusma ve diyare gibi semptomlarla seyreden karsinoid sendroma neden olmuştur. Ancak, gastrointestinal sistemden orijin alan karsinoidlerin karaciğere metastaz yapmadıkça karsinoid sendroma neden olmadıkları bilinmektedir. Bu hastada da postoperatif dönemde yapılan tetkiklerde karaciğer dahil olmak üzere bir metastaz odağı tespit edilmemiştir.

Primer karsinoid tümörlerin yalnızca %2'si overlere metastaz yapmakta ve over metastazının gerçekleştiği hastaların %40'ında karsinoid sendrom açığa çıkmaktadır (5). Bu yüzden de intestinal karsinoid tümörü bulunan perimenopozal ve postmenopozal ka-

dınlarda overleri çıkarmak mantıklı görünmektedir. Bu olguda, perimenopozal dönemde olmamasına rağmen eş zamanlı bulunan granüloza hücreli tümör nedeniyle bilateral oofektomi yapılması geç dönemde oluşabilecek bir overde metastaz olasılığını ortadan kaldırmıştır.

Granüloza hücreli tümörler de karsinoid tümörler gibi biyolojik davranışı değişken tümörlerdir. Teşhis esnasında genellikle Evre 1A olarak bulunsalar da; 5-30 yıl sonra bile nüksleri görülebilir (9). Granüloza hücreli tümörler düşük malign potansiyele sahip olduklarından tedavisi hastanın çocuk isteği varsa unilateral salpingo-oofektomi, yoksa total histerektomi, bilateral salpingo-oofektomi, omentektomi ve selektif pelvik lenf nodu örnekleme şeklindedir. Bu tümörler östrojen salgıladıkları için histerektomi yapılmayan hastalarda mutlaka endometrial örnekleme yapılmalıdır. Granüloza hücreli tümör olgularının %5'inde endometrium kanseri, %25-50'sinde endometrial hiperplazi tespit edilmektedir (2,9-11). Bu olguda histerektomi yapılmış ve endometrium düzensiz proliferasyonda gelmiştir. Bu durum östrojenin yeterli progesteron ile karşılanmadığı zaman görülen bir bulgu olup; hastanın E₂ düzeyi 14.8 pg/ml. olarak ölçülmüştür. Bu da granüloza hücreli tümörlerin östrojen salgılamalarına rağmen E₂ düzeyi ölçümünün klinik yararı olmadığını destekleyen bir bulgudur.

Overin karsinoidleri sıklıkla metastatik olup primer overde karsinoidlere çok nadir rastlanır. Metastatik veya primer olsun overde karsinoid teşhisi ile ilgili en büyük problem granüloza hücreli tümörle ayırıcı tanısının zorluğundan kaynaklanmaktadır. Işık mikroskopisi altındaki incelemede uniform, küçük, yuvarlak hücrelerin solid yuvalar oluşturması ve dizilim paternindeki benzerlik bu zorluğa neden olmaktadır. Ancak immünohistokimyasal boyama tekniklerinin kullanımı ile bu sorun aşılmaktadır (6).

Bu olguda da appendiks kaynaklı primer karsinoid tümör tanısı konulduktan sonra overdeki tümöral oluşumun granüloza hücreli tümör veya metastatik karsinoid tümör olup olmadığının anlaşılması için immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Böylece hastada 'overde granüloza hücreli tümör ve appendiks kaynaklı primer karsinoid tümör' olarak 2 ayrı; fakat eş zamanlı tespit edilen malignensi olduğu kesinlik kazanmıştır.

Literatürde; overde granüloza hücreli tümörün ve appendiks kaynaklı primer karsinoid tümörün eş zamanlı görüldüğü bir olgu bildirilmemiştir. Benzer olarak bir overde granüloza hücreli tümör, kontralateral overde de karsinoid tümör görülen bir olgu Flam ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (12). Burada sunulan olgu böyle bir koinsidansın bildirildiği ilk olgu olma özelliğini taşımaktadır. 1996 yılında Kovrigina ve arkadaşları overde granüloza hücreli tümör tanısını koyarken karsinoid tümör de dahil olmak üzere ayırıcı tanının dikkatle yapılması gerektiğini bildirmiştir (13). Bu olgu, bu yönden tanısı özenle ve dikkatlice konmuş bir olgudur.

Endosalpingiosis ise periton proliferasyonunun en sık ikinci nedeni olup premenopozal kadınların %7'sinde histolojik olarak tespit edilen bir durumdur (7). Düşük malign potansiyeli olan seröz overde neoplazmlarla bağlantısı olduğu gösterilmiştir (7). Burada sunulan olguda endosalpingiosis, yine düşük malign potansiyel gösteren fakat sex-kord stromal bir tümör olan granüloza hücreli tümörle beraber görülmüştür. Böyle bir bağlantının olası önemi açıklanmasa da 1999 yılında Tsuchiya ve arkadaşları erken

evre mide kanserinde bir lenf nodunda endosalpingiosis tespit edilen bir olguyu sunmuşlardır (14). Bu verilerle endosalpingiosisin erken evre tümörlerde lenf nodlarında görülebilen reaktif bir değişim olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak, bu olgu klinik ve histopatolojik özellikleriyle bir örnek teşkil etmektedir. Overde granüloza hücreli tümörün appendiks kaynaklı primer karsinoid tümörle görülebileceği unutulmamalı ve böyle bir durum karşısında ayırıcı tanı immünohistokimyasal boyama teknikleri kullanılarak dikkatlice yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Teitelbaum SL. The carcinooid tumors: An analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36:560-569.
2. Scully RE: Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. In *Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 16*, Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1979.
3. Slayton RE: Management of germ cell and stromal tumors of the ovary. *Semin Oncol.* 11:299, 1984.
4. Fox H, Langley FA: Tumors of the ovary. Chicago, Year Book, 1976.
5. Woodruff JD, Murthy YS, Bhaskar JN, et al: Metastatic ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 107:202, 1970.
6. Chon YY, Shun CT, Huang SC, et al. Primary ovarian carcinooid tumor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 56(2):139-42, 1994.
7. Hesseling MH, De Wilde RL. Endosalpingiosis in laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 7(2):215-9, 2000.
8. Morgan JG, Morbs C, Hearn D. Carcinooid tumors of the gastrointestinal tract. *Ann Surg*, 180:720-727, 1974.
9. Bjorkholm E, Petterson F: Granulosa cell and theca cell tumors: the clinical picture and long-term outcome for the Radiumhemmet series. *Acta Obstet Gynecol Scand* 59:278, 1983.
10. Young RE, Scully RE: Ovarian sex-cord stromal tumors: recent progress: *Int J Gynecol Pathol* 1:153, 1980.
11. Fox H, Agarical K, Langley FA. A clinicopathologic study of 92 case of granulosa cell tumors of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer* 35: 231, 1975.
12. Flam F, Silfversward C. Combination of granulosa cell tumor and carcinooid in an imitation of appendiks vermicularis within a mature teratoma- a unique case. *Chung Hua Ping Li Tsa Chih* 21(6):325-8, 1992.
13. Kovrigina AM, Anurova OA, Shabanov MA; Bogatyrev VN. Cytomorphologic diagnosis of granulosa cell tumor of the ovary. *J Formos Med Assoc* 95(2):148-52, 1996.
14. Tsuchiya A, Kikuchi Y, Matsuoka T, et al. Endosalpingiosis of nonmetastatic lymph nodes along the stomach in a patient with early gastric cancer: report of a case. *Surg Today* 29(3):264-5, 1999.