

Serviksin Nöroendokrin Diferansiasyon Gösteren Küçük Hücreli Karsinomu: Olgu Sunumu

Mustafa Coşan Terek, MD*, Erzat Toprak, MD*,
Osman Zekioğlu, MD**, Yılmaz Dikmen, MD*

ÖZET

Serviks uterusinin nöroendokrin diferansiasyon gösteren küçük hücreli karsinomları nadir görülen, kötü prognozlu ve çoğu olguda tanı anında uzak metastaz ile birlikte saptanan kanserlerdir. Bu çalışmada çok nadir saptanan 55 yaşındaki postmenopozal olguda gelişen ve yaygın kemik tutulumu olan serviksin nöroendokrin diferansiasyon gösteren küçük hücreli karsinomu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli karsinom, nöroendokrin tümör, serviks uteri.

ABSTRACT

The neuroendocrine differentiated small cell cancers of the cervix are rare tumors and demonstrate distant metastasis commonly at the time of diagnosis. We report a 55-year-old postmenopausal women with small cell neuroendocrine differentiated tumor of the cervix presenting with bone metastasis.

Key words: Small cell cancer, neuroendocrine tumor, uterine cervix.

GİRİŞ

Serviksin endokrin tümörleri nadirdir, tipik olarak agresif bir davranış sergilerler ve kötü prognozlu tümörlerdir (1). 1972’de tanımlanan ilk vakadan beri bu tümörleri tanımlayan on beşten fazla isim kullanılmıştır. 1997’de tanımlamalara açıklık getirilerek endokrin tümörler adı altında dört kategoride sınıflandırılmışlardır (2). Bunlar küçük hücreli, büyük hücreli, klasik karsinoid ve atipik karsinoid tümörlerdir. Daha önce serviksin endokrin tümörlerinin çoğu skuamöz hücreli karsinom olarak sınıflandırılmaktaydı (1).

Yapılan son çalışmalarda endokrin tümörlerde de skuamöz hücreli karsinomlar gibi HPV tip 16 ve 18 oranı hayli yüksek olarak saptanmıştır (3-4). 3p gibi kromozomal delesyonlar endokrin tümörlerde saptanmıştır, bu tip delesyonlar skuamöz hücreli karsinomlarda da görülür. TP53 gen ve allel kaybı serviksin nöroendokrin tümörlerinde az görülürken, bu anomaliler sıklıkla akciğerin nöroendokrin tümörleri ile ilgilidir fakat serviksin skuamöz hücreli kanserlerinde görülmezler (5).

Küçük hücreli karsinomların insidansı 5 yıllık intervallerle yapılan istatistiklerde arttığı görülmüştür. Endokrin tümörlerin ortalama görülme yaşı 44 ± 2.2 iken küçük hücreli kanserlerde 50 ± 1.6 ’dır ($P=0.03$). Lenf nodu invazyonu küçük hücreli tümörlerde %50 iken endokrin tümörlerde bu oran %38’dir. Ortalama beklenen yaşam süresi bakımından endokrin ve küçük hücreli karsinomlar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (6).

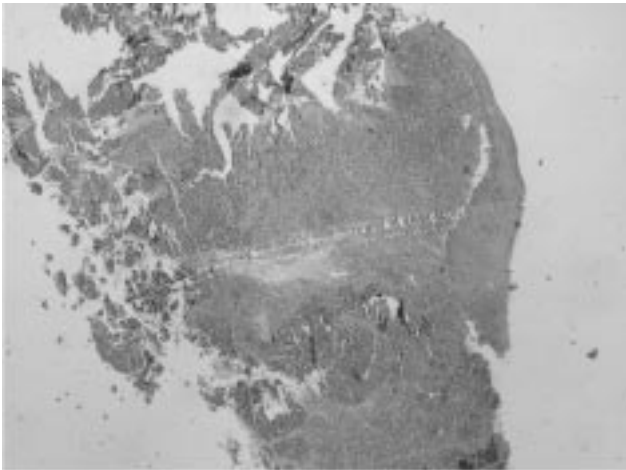
Küçük hücreli karsinomlar büyük hücreli karsinomlarla sık karışırlar. Nöroendokrin tümörler Kulchitsky hücrelerinden köken alırlar. Bu hücreler vücudun her yerinde bulunurlar fakat sıklıkla akciğerler ve gastrointestinal traktusta bulunurlar. Bu tümörler servikal karsinomların %1-6’sını oluştururlar (7).

Nöroendokrin tümörlerin %80’i immünohistokimyasal olarak boyanır (8). Nöroendokrin diferansiasyon için sitokeratin, ‘Leukocyte Compound Antigen’, nöron spesifik enolaz, kromogranin ve sinoptofizin kullanılır.

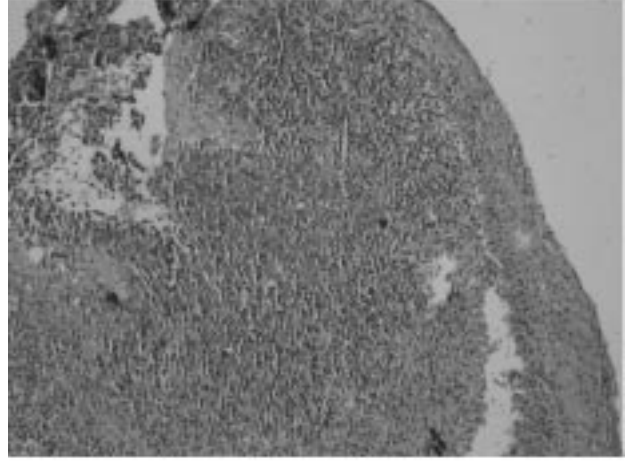
Huntsman ve ark (14) 16 olguluk çalışmasında endometriyumun küçük hücreli karsinomlarının immünohistokimyasal analizinde 11 olguda NSE pozitif bulunmuştur. Hiçbir olguda arjirofilik boyanma gözlenmemiştir. Ortalama görülme yaşı 57.4 olarak saptanmıştır. Gozalez ve ark (15) yayınladığı bir olguda nöroendokrin tümör tanısı leiomyom, düşük dereceli intraepitelyal lezyon ve prolapsus uteri nedeniyle yapılan histerektomi sonrası konmuştur. Hastanın meme karsinomu nedeniyle tamoksifen kullandığı belirtilmiştir. Fakat literatürde tamoksifen kullanımı ile nöroendokrin tümörler arasındaki ilişkiyi gösteren veriler saptanmamıştır (15). Nöroendokrin tümörlerden olan karsinoid tümörler uterusu 12-14 haftalık gebelik cesametine kadar büyütebilir (16).

OLGU SUNUMU

55 yaşında yaklaşık bir aydır süren pembe renkli vaginal akıntı ve sağ bacak ağrısı yakınmasıyla başvuran hasta, kliniğimize kabul edildi. Daha önce siklusları düzenli olan hastanın özgeçmişinde 1 adet vaginal doğum ve gastrit öyküsü, 25 yılı 1 paket sigara kullanımı mevcuttu. Soygeçmişte bir özellik saptanmadı. Jinekolojik muayenesinde uterus normal cesa-

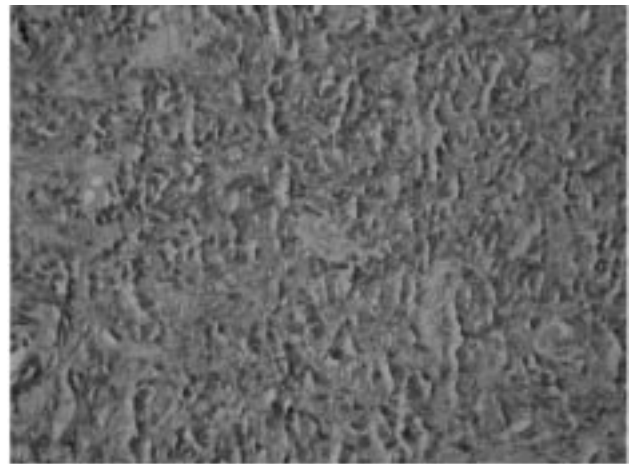


Resim 1: Küçük büyütmede biopsi materyalinin tamamı izlenmektedir. Yüzeyle serviks çok katlı yassı epitelyumu ve submukozal alanda tümöral infiltrasyon görülmektedir (Hematoksilen ve eozin x4).

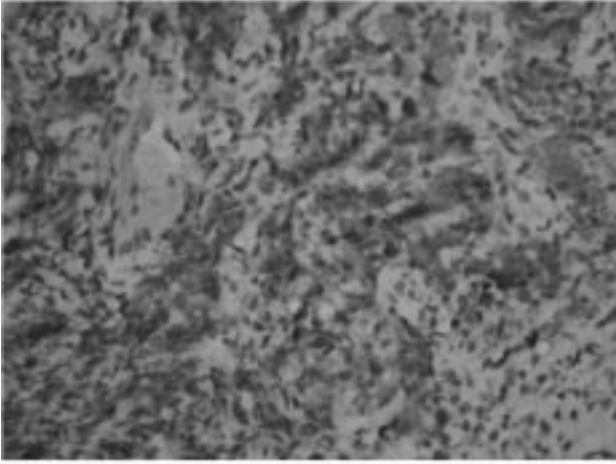


Resim 2: Tümörün genel görünümü. Submukozal alanda yer yer iğsi görünümde tümöral hücreler izlenmektedir (Hematoksilen ve eozin x 10).

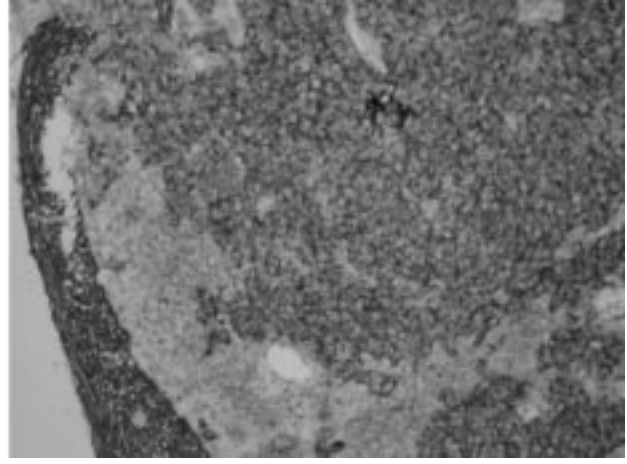
mette ve mobil saptandı. Spekulum muayenesinde düzensiz sınırlı ülserle bir serviks izlendi. Çevre dokularda infiltratif sertleşme palpe edildi. Genel fizik muayenesinde klavikuler hassasiyet ve inguinal lenfadenopati saptandı. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde CEA: 80,3 ng/mL , CA-125: 69,8 U/mL, CA19-9: 2,9 U/mL ve CA15-3: 37,3 U/L olarak bulundu. Kolposkopik muayenede servikal deformasyon ve ülseras-



Resim 3: Tümörlerde nöron spesifik enolaz immunohistokimyasal ekspresyonu (x20).



Resim 4: Tümörde sinapotizm immunohistokimyasal ekspresyonu (x20).



Resim 5: Tümörde sitokeratin immunohistokimyasal ekspresyonu (x20).

yon izlendi. Servikal punch biyopsi alındı ve endometrial örnekleme yapıldı. Serviksin nöroendokrin diferansiyasyon gösteren küçük hücreli karsinomu olduğu rapor edildi (Şekil 1 ve 2). İmmünohistokimyasal olarak tümörde nöron spesifik enolaz (Şekil 3), sinaptofizin (Şekil 4) ve sitokeratin (şekil 5) ekspresyonu pozitif saptandı. Kromogranin ekspresyonu negatif izlendi.

Hastaya sistemik metastaz taraması yapıldı. Batın sonografi normal saptandı. Üst gastrointestinal trakt endoskopisinde eritematöz pan-gastrit, alt gastrointestinal endoskopisinde internal hemoroid saptandı. Transvaginal sonografide endometrial kalınlık 2.5 mm olup, uterus ve overler normal saptandı. PA akciğer grafisi normaldi. Kemik sintigrafisinde multipl aktivite tutulumu olması nedeniyle direk grafiler istendi. Sol parietotemporal kemik ve sol iliak kemikte litik lezyonlar saptandı ve metastaz olarak yorumlandı.

Hastaya iki kür kemoterapi (sisplatin ve etoposid kombinasyonu) ve radyoterapi açısından iki ay sonrası için tekrar onkoloji konseyinde değerlendirme önerildi.

TARTIŞMA

Serviksin nöroendokrin diferansiyasyon gösteren küçük hücreli karsinomları oldukça nadirdir. Prognozları da çok kötü seyreder. Literatürdeki olgu sunumları ve bilgiler ışığında küçük hücreli servikal karsinomlu hastaların subtiplere ayrılması ve yüksek riskli hastaların saptanması gelişmiş tedavi yöntemlerinin uygulanmasına yardımcı olur. Mevcut agresif cerrahi, radyasyon ve kemoterapi protokollerine rağmen çok iyi sonuçlar elde edilememiştir. Akciğerin primer küçük hücreli karsinomları için daha iyi tedavi seçenekleri oluşturulmuştur. Bu tip tümörlerin etiolojisine yönelik araştırmalar devam etmektedir (17).

Nöroendokrin tümörlerin çoğu gastrointestinal traktusu, endokrin pankreası, bronşları, tiroid bezini, adenohipofiz ve adrenal medullayı tutarlar (18). Bu tip tümörler genelde iyi diferansiye olup hormon üretirler (19). Diğer formları APUD sistemi içinde değildirler, serviks, endometrium, over, meme, böbrek, prostat ve cildi tutarlar. Bu tümörler nadirdir, sıklıkla andiferansiye olup ektopik hormon salgırlar. Pratikte bu tümörler birçok isimle anlatılmıştır. Karsinoid tümör, arjirofil hücreli karsinoma, apudoma, küçük

hücreli karsinoid, yulaf hücreli karsinoma, nöroendokrin karsinoma, nöroepitelyal hücreli küçük hücreli tümör gibi(20). Terminolojideki bu isim çeşitliliği tümörün insidansının saptanmasında güçlükler yol açabilir.

Nöroendokrin tümörlerin patolojik tanısı deneyimli patolojik analiz gerektirir. Tipik karsinoid tümörler trabeküler, nodüler veya kordon benzeri yapısal patern gösterirler. Tümör hücreleri küçük, yuvarlak ve uniformdur. Argirofilik hücreler nöroendokrin granüller içerir ve belirteçlere pozitif reaksiyon gösterirler. Atipik karsinoid tümör hipersellüler olup, sitolojik atipi ve mitotik aktivite gösterir. Histokimyasal, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik özellikleri tipik karsinoid tümörlere benzer. Büyük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom gibi kötü diferansiye ve yüksek dereceli malign bir neoplazmdir. Hücreler büyük, bol stoplazmalı, veziküler nükleuslu ve artmış mitotik aktivite gösterirler. Küçük hücreli karsinomlar yaygın nekroz ve mitotik aktivite gözlenir. Hücreler küçük, yuvarlak veya ovaldır. Perivas-küler hücre konsantrasyonu belirgindir (21).

Bermudez ve ark (9) yaptığı bir çalışmada evre 1a2 ve 1b1'e Wertheim Meigs operasyonu uygulandı. Evre 1b2 ve üstündekilere neoadjuvan kemoterapi (VBP=Vinkristin 1 mg/m²/gün, 1. gün, bleomisin 25 mg/m²/gün, 1. ve 3. günler, platinyum 50 mg/m²/gün, 1. kür 1.gün olmak üzere 10 gün aralar ile 3 kür) uygulandı. Kemoterapi yanıtı evre 2b ve evre 3b'de birer olguda %50'nin altında iken evre 1b2 ve evre 2a olgularında ise %50'nin üstünde idi (9).

En önemli prognostik faktör lenf nodu metastazıdır (10). Tümör volümü 4 cm'den küçük olanlarda beklenen yaşam %76 iken, 4 cm'den büyük olanlarda %18 bulunmuştur. Platinium ve etoposid (PE) ile vinkristin, adriamisin ve siklofosfamid (VAC) kemoterapi protokolleri ile beklenen yaşam artmıştır (9). Kadın genital sisteminde serviks dışında da nöroendokrin tümörler saptanmış olup olgu sunumu düzeyindedirler. Korpus uteride saptanan nöroendokrin tümörlerin prognozları da serviksin tümörlerine benzer (11). Büyük hücreli servikal karsinomlar daha na-

dir görülürler fakat prognozları birbirine benzerler (12-13).

Küçük hücreli karsinomlar büyük hücreli karsinomlardan daha sık lenfovasküler alanı tutarlar. Abeler ve ark (22) kadın genital traktusunun en agresif tümörlerinden biri olduğunu belirtmiştir. Fogaca ve ark (23) sadece cilt metastazı olan bir olgu rapor etmişlerdir. Paraneoplastik sendromlarla da hastalar başvuru-bilirler. Sutton ve ark (24) Eaton Lombert Sendromlu bir olgu rapor etmişlerdir.

Serviksin nöroendokrin tümörleri kemosensitiflerdir. Bazı otörler tedavide kombine kemoterapi önermektedirler. Sisplatin ve etoposid en sık kullanılan ajanlardandır (25). Pazdur ve ark (26) supraklavikuler metastatik pelvik kitleli bir hastada adriamisin ve siklofosfamid kemoterapisi ile 11 aylık komplet remisyon bildirmişlerdir. Bu nedenle bu tip hastalara neoadjuvan kemoterapi önerilebilir. Kendi olgumuza da kemik metastazı olduğu için kemoterapi önerilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Pazdur R, Boromi P, Slayton R, Gould VE, Miller A, Jao W. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: implications for staging and therapy. *Gynecol Oncol* 1981;12: 120-8.
2. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks B, Henson DE, Lindberg G, Sentiago H, et al. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a working sponsored by the college of American Pathologists and the national Cancer Institute *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121. 34-9.
3. Crum CP. The molecular biology of neuroendocrine cervical carcinoma: are we witnessing early or late events? *Gynecol Oncol* 1999;72:1-2.
4. Witsuba T, Thomas BO, Behrens C, Onuki N, Lindberg G, Albores-Saavedra J. Molecular abnormalities associated with endocrine tumors of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1999;72: 3-9.
5. Stoler MH, Mills SE, Gersell DJ, Waller AN. Small-cell neuroendocrine cervical carcinoma of the cervix: a human papilloma virus type 18-associated cancer. *Am J Surg Pathol* 1991;15: 28-32.
6. Mergert E, Mc Cusker, Timoty R, Limin X, Fattareh J, Tavasolli. Endocrin tumors of the uterine cervix: Incidence, demographics and survival with comparison to squamous cell carcinoma *Gynecol Oncol* 2003;88: 333-89.

7. Morris M, Gershenson DM, Eifel P, Silva EG, Mitchell M, Burke TW, Wharton JT. Treatment of small cell carcinoma of the cervix with cisplatin doxorubicin and etoposide. *Gynecol Oncol* 1992;47: 2-5.
8. Sevin BU, Method MW, Nadjl M, Lu Y, Averatte HA. Efficacy of the radical hysterectomy a treatment for patients with small cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1996;77:1489-93.
9. Bermudez A, Vighi S, Ana Garcia, Juan Sadri. Neuroendocrine Cervical carcinoma; a diagnostic and therapeutic challenge *Gynecol Oncol* 2001;82:32-39.
10. David M, John O, Linda A, Christopher P, Diego H, Ellen E. Multimodality therapy in early stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001;81: 82-87.
11. Erhan Y, Dikmen Y, Yucebilgin MS, Zekioğlu O, Mgoyi L, Terek MC. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine corpus metastatic to brain and lung; case report and review of the literature. *Eur J Gynecol Oncol* 2004;25:109-12.
12. Dikmen Y, Kazandi M, Zekioğlu O, Ozsaran A, Terek MC, Erhan Y. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix; a report of a case and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*, 2003 Apr 25.
13. Krivak TC, Mc Broom JW, Sundborg MJ, Crothers B, Parker MF. Large cell neuroendocrine cervical carcinoma: a report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2001;82:187-91.
14. Huntsman DG, Clement PB, Gilks CB, Scully RE. Small cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of the sixteen cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:364-75.
15. Gonzalez-Bosquet E, Gonzalez-Bosquet J, Garcia Jimenez A, Gil A, Xercavins J. Carcinoid tumor of the uterine corpus: a case report. *J Reprod Med* 1998;43:844-6.
16. Chett R, Clark SP, Bhathal PS. Carcinoid tumour of the uterine corpus. *Virchows Arch A Pathol Anat istopathol* 1993;422:93-5.
17. John C, Weed Jr, Adam T Graff, Brenda Shoup, Ossama Tawfik. Small cell undifferentiated (neuroendocrine) of the uterine cervix. *Am Coll Surg* 2003;197:44-51.
18. Hauser H, Wolf G, Uranus S, Klimpfinger M. Neuroendocrine tumours in various organ systems in a ten year period. *Eur J Surg Ocol* 1995;21:297-300.
19. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969;17:303-13.
20. Albores-Saavadre J, Gersell D, Gilks CB, Henson DE, Lindberg G, Santiago et al. Terminology of the endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:34-39.
21. Pirre Collinet, Dominique Lanvin, Damiense Declerck, Annick Chevalier-Place, Eric Lablanc, Denis Querleu. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix clinicopathologic study of the five patients. *Eur J Obstet. Gynecol and Reprod. Biology* 2000; 91:51-57
22. Abeler VM, Holm R, Nesland JM, Kjonstad KE. Small cell carcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 26 patients. *Cancer* 1994;73:672-7.
23. Fogaca MF, Fedorciw BJ, Tahan SR, Johnson R, Ferman M. Cutaneous metastasis of neuroendocrine carcinoma of the uterine origin. *J. Cutan Pathol* 1993; 20: 455-8.
24. Sutton GP, Siemens E, Stehman FB, Ehrlich CE. Eaton-Lambert syndrome as a harbinger of recurrent small-cell carcinoma of the cervix with improvement after combination therapy. *Obstet Gynecol* 1988; 72:516-8.
25. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68: 227-32.
26. Pazdur R, Bonomi P, Slayton R, Gould VE, Miller A, Jao W et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: implications for staging and therapy. *Gynecol Oncol* 1981;12:120-8.