

## ENDOMETRİUMA SINIRLI NÖROENDOKRİN KARSİNOM VAKASI

Dr. Mehmet Coşkun Salman<sup>1</sup>, Dr. Alp Usubutun<sup>2</sup>, Dr. Kunter Yüce<sup>1</sup>

### ÖZET

Nöroendokrin karsinomlar sıklıkla akciğerlerde ve gastrointestinal sistemde görülen, kadın genital sistemini nadiren tutan tümörlerdir. Genital sistemde her organda görülebilmekle birlikte en sık serviks ve overler etkilenmektedir. Endometriumun primer nöroendokrin karsinomu ise son derece nadir görülmektedir. Oldukça agresif bir seyir gösteren bu tümörde tanı anında yaygın hastalık saptanma ihtimali oldukça yüksektir ve buna bağlı olarak da prognoz oldukça kötüdür. Nadir görülmesi nedeniyle cerrahi ve adjuvan tedavi yaklaşımları konusunda tam bir fikir birliği mevcut değildir. Burada nispeten genç yaşta saptanan, tanı anında endometriuma sınırlı olan primer bir nöroendokrin karsinom vakası sunulmuş ve hastalığın orijini, klinik özellikleri, tanı ve tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nöroendokrin karsinom, Küçük hücreli karsinom, Kadın genital sistemi, Endometrium, Endometrial kanser.

### ABSTRACT

Neuroendocrine carcinomas are most commonly detected in lungs and gastrointestinal system and are rarely seen in female genital tract. Although all sites of female genital system may be involved, most common genital primaries are uterine cervix and ovaries. Nevertheless, primary endometrial neuroendocrine carcinoma is an extremely rare neoplasm which has an aggressive course with a high tendency of extrauterine spread at the time of diagnosis. The prognosis is considerably poor accordingly. Optimal surgical and adjuvant therapeutic options have not been clarified yet due to its rarity. In this article, a relatively young case with neuroendocrine carcinoma confined to endometrium is reported and the origin of disease, its clinical features, diagnostic, and therapeutic options are discussed.

**Key Words:** Neuroendocrine carcinoma, small cell carcinoma, female genital tract, endometrium, endometrial cancer.

### GİRİŞ

Nöroendokrin (NE) karsinomlar ya da diffüz nöroendokrin sistem neoplazileri sıklıkla akciğerlerde ve gastrointestinal sistemde görülen tümörlerdir. Kadın genital sistemini nadiren tutarlar ve bu durumda en sık etkilenen organlar serviks ve overlerdir. Bunlar dışındaki lokalizasyonlarda da sporadik olarak jinekolojik nöroendokrin tümör vakaları bildirilmiştir (1). Kadın genital sisteminde gelişen bir NE karsinom tanısı koyabilmek için deneyimli bir patoloğa ihtiyaç

vardır ve nihai tanıya ulaşabilmek için genellikle immunohistokimyasal inceleme gerekir (2).

Endometriumun primer küçük hücreli NE karsinomu son derece nadir görülür. Oldukça agresif bir seyir gösteren ve sistemik yayılım eğilimi yüksek olan bu hastalıkta prognoz da oldukça kötüdür (3). Nadir görülmesi nedeniyle de en uygun primer ve adjuvan tedavi modaliteleri kesin olarak ortaya konamamıştır.

Burada endometriuma sınırlı bir NE endometrial karsinom vakası sunulmuş ve bu hastalığın orijini,

Geliş tarihi: 15/04/2010

Kabul tarihi: 20/04/2010

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ANKARA

İletişim: Dr. Mehmet Coşkun Salman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

Tel: 0312 305 31 28

E-posta: csalman@hacettepe.edu.tr

klirik özellikleri, tanı yaklaşımları, tedavi seçenekleri ve prognostik faktörler tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

40 yaşında, evli, 2 çocuklu bir hasta 4 aydır devam eden ve menometroraji tarzında olan anormal vajinal kanama şikayetiyle ile kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde bir özellik olmayan hastanı pelvik muayenesi ve transvajinal ultrasonografisi normal sınırlarda idi. Olası bir endometrial patolojiyi ortaya koyabilmek amacıyla hastadan Karman aspirasyonu ile endometrial biyopsi alındı. Bu biyopsinin patolojik inceleme sonucu endometriumun NE diferansiyasyon gösteren küçük hücreli karsinomu şeklinde rapor edildi. Bu karsinomun endometriuma metastaz yapmış olma ihtimali son derece düşük olmasına rağmen olası bir primer odağı saptayabilmek için abdomen ve toraks bilgisayarlı tomografi ile tarandı, fakat ekstragenital bir odak saptanamadı.

Hastada laparotomi ile cerrahi evreleme yapılmasına karar verildi. Cerrahi sırasında yapılan abdomen ve pelvis eksplorasyonunda gros olarak anormal bir bulguya rastlanmadı. Total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, bilateral pelvik-para-aortik lenf nodu diseksiyonu ve infrakolik omentektomi yapıldı. Bu spesmenlerin patolojik incelenmesi sonucunda rezidü tümöral lezyonun sadece endometriumda bir odakta olduğu, başka bir bölgede tutulum olmadığı saptandı ve hastalığın FIGO evre 1a endometrial NE karsinom olduğu rapor edildi. Postoperatif dönemde yapılan idrar tetkikinde 5-hidroksi-indol asetik asitin mevcut olmadığı görülerek vücutta başka bir NE karsinom odağı olmadığı konfirme edildi. Cerrahi evrelemenin sonucunda çok erken evre bir NE karsinom tanısı konmuş olmasına rağmen hastalığın oldukça agresif bir seyir gösterebileceği düşünülerek vücudun diğer bölgelerini tutan NE karsinomlarda uygulanan etoposid + sisplatin kombine kemoterapisi 6 kür verildi. Tedavi bitiminden sonra yaklaşık ikinci yılı dolan hasta sorunsuz ve nüksüz bir durumda izlenmeye devam etmektedir.

## TARTIŞMA

NE karsinomlar diffüz nöroendokrin sisteme ait endokrin hücrelerden köken alır. Diffüz nöroendokrin sistem merkezi ve periferik sinir sisteminde ve endokrin organlarda mevcut olan bir takım hücrelerden

ibarettir. Bu hücreler nörotransmitter ve hormon şeklinde fonksiyon gösteren çok sayıda maddeyi üretirler (4).

Kadın genital sistemindeki NE karsinomların kökeni konusunda tartışmalar mevcuttur. Birçok genital organda olduğu gibi endometrial dokuda da NE hücrelerin varlığı ortaya konmuştur ve endometriumda gelişen NE karsinomlar bu hücrelerden köken alabilir (3).

Endometrial NE karsinom geliştiren hastaların klinik prezentasyonu postmenopozal kanama, menoraji, metroraji, menometroraji, ovaryan veya tubal yayılıma bağlı adneksial kitle ve metastatik odaklara bağlı ağrı şeklinde olabilir (3). Ayrıca tümör hücreleri tarafından serotonin, histamin, bradikinin, prostoglandinler ve katekolaminler gibi biyolojik olarak aktif maddeler salgılanabilir. Hücre içindeki nörosekretuar granüllerde bulunan bu maddelerin salgılanması ile vazomotor semptomlar, intestinal hipermotilite ve astım benzeri klinik tablo ortaya çıkabilir (1). Bizim hastamızda biyolojik aktif maddelerin salınımı ile ilişkili belirtiler yoktu ve tek başvuru şikayeti menometroraji idi.

Hastalık 30 yaş gibi nispeten genç hastalarda da rapor edilmiş olmasına rağmen endometriumun NE karsinomu vakarından oluşan 16 hastalık bir seride hastaların ilk tanı anındaki ortalama yaşları 57,4 idi (3). Bizim hastamız ise 40 yaşında tanı almıştı ve NE endometrial karsinom için nispeten erken kabul edilebilecek bir yaşta idi.

Endometrial NE karsinom vakalarının %60'tan fazlasında ilk cerrahi sırasında uterus dışına yayılım olduğu saptanır. Bu yayılım bölgeleri arasında abdomen, adneks, vajen ve lenfatikler sayılabilir. Endometriumda sık görülen kanser tiplerinin aksine hastaların yarısından fazlasında tanı anında ileri evre hastalık söz konusudur. Tümör genellikle uterus içinde büyük kitleler oluşturur ve myometriumu invaze etme eğilimindedir (3). Genel eğilimden farklı olarak bizim hastamızda tümör tanı anında uterus dışına çıkmamıştı, hatta myometrial invazyon dahi yapmamıştı ve büyük bir kitle mevcut değildi.

NE karsinomlar kadın genital sisteminde nadiren görüldükleri için patolojik inceleme deneyimli bir patolog tarafından yapılmazsa kolaylıkla atlanabilirler. Eskiden bu tümörün tanısında hücrelerin gümüş tuzlarına olan afiniteleri kullanılırdı. Günümüzde ise daha çok hücre içindeki nörosekretuar granüllerde bulu-

nan spesifik maddelerin immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak saptanmasıyla tanı konmaktadır (4).

Günümüzde endometrial NE karsinomların tedavisinde üzerinde fakir birliğine varılmış bir yaklaşım mevcut değildir. Erken evrede iken tanı almış hastalarda cerrahi, radyoterapi veya bunların kombinasyonu genellikle uygulanan tedavi yaklaşımlarıdır. Daha ileri evrelerde tanı alanlarda ise cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin değişik kombinasyonları kullanılabilir, ama bu agresif tedavi yaklaşımlarına rağmen sağkalım oranları yüz güldürücü olmaktan uzaktır. Akciğerdeki NE karsinomların tedavisine benzer şekilde endometrial NE karsinomlarda da en sık kullanılan kombine kemoterapi uygulaması sisplatin + etoposid şeklindedir. Literatürde bir somatostatin analogu olan oktreotidin kullanımı ile remisyon sağlanan refrakter bir vaka rapor edilmiş olmasına rağmen rekürren hastalık varlığında bahsedilen tedavilerden hiçbiri etkin olamamaktadır (6).

Agresif seyir eğilimi nedeniyle endometrial NE karsinomların prognozu oldukça kötüdür ve çoğunlukla ileri evrede tanı konmasına bağlı olarak da medyan sağkalım sadece 12 ay ile sınırlıdır (3). Bununla birlikte daha erken evrelerde tanı konan hastalarda %64 kadar yüksek 5 yıllık sağkalım olabileceği rapor edilmiştir (5). Bundan ötürü prognoz tanı anında hastalığın evresi ile yakın ilişkili gibi durmaktadır.

Sonuç olarak NE karsinomlar endometrium da dahil olmak üzere kadın genital sisteminin herhangi bir yerinde görülebilen tümörlerdir, ama tanısız güçlükler nispeten sık görülmektedir. Genital organların birinde NE karsinom saptanması durumunda mutlaka ekstragenital bir primer odak var olup olmadığı yönünden tarama yapılmalıdır. Bu kapsamda özellik-

le akciğerler ve gastrointestinal sistem dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Nadir görülen tümörler olmalarından ötürü optimal tedavi yaklaşımı henüz tam olarak ortaya konamamış olmasına rağmen cerrahi, adjuvan kemoterapi ve bazen de radyoterapiyi içeren multimodal tedavi uygulamaları önerilmektedir. Cerrahi yaklaşım evreleme cerrahisi şeklinde olmalıdır, bu sayede farklı evrelerdeki hastalığın nasıl seyrettiği konusunda daha fazla bilgi elde edilebilir. Bugün için belirtilen tedavi seçeneklerine rağmen prognoz halen oldukça kötüdür ve daha iyi sonuçlar elde edebilmek için yeni tedavi alternatifleri geliştirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Eichhorn JH, Young RH. Neuroendocrine tumors of the genital tract. *Am J Clin Pathol* 2001;115(Suppl):94-112.
2. Bermudez A, Vighi S, Garcia A, Sardi J. Neuroendocrine cervical carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Gynecol Oncol* 2001;82:32-39.
3. Huntsman DG, Clement PB, Gilks CB, Scully RE. Small-cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of sixteen cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:364-375.
4. Lloyd RV. The neuroendocrine and paracrine systems. In: Sternberg SS, editor. *Diagnostic surgical pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 483-493.
5. Abeler V, Kjørstad K, Nesland J. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. A histopathologic and clinical study of 31 cases. *Cancer* 1991;68:98-105.
6. Verschraegen CF, Matei C, Loyer E, et al. Octreotide induced remission of a refractory small cell carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:80-85.