

Primer İnsuler Tip Over Karsinoid Tümörü

PRIMARY INSULAR CARCINOID TUMOR OF THE OVARY

Dr. Özgür AKBAYIR,^a Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK,^a Dr. Gülseren RAFİOĞLU,^a Dr. Engin ODABAŞ,^a
Dr. Ahmet GÜLKILLIK,^a Dr. Birgül GÜRASLAN,^a Dr. Ekrem YAVUZ^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

^bPatoloji ABD, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Özet

Bu olgu sunumunda amaç, adneksial kitle ön tanısı ile laparotomi uygulanan ve histopatolojik inceleme sonucunda, matür kistik teratom zemininden gelişen insüler tip karsinoid tümör tanısı konulan hastanın bulgularının tartışılmasıdır. Elli beş yaşında giderek artan karın ağrısı ve karında şişme şikayeti ile jinekoloji kliniğine başvuran hastanın yapılan transvajinal ultrasonografisinde sol adneksiyal alanda 90 x 70 x 65 mm boyutlarında hiperekojen alanlar içeren solid görünümlü kütle saptandı. İstenilen tümör markerlerinden sadece Ca 125 değeri yüksek olarak tespit edildi. Hastaya adneksial kitle ön tanısı ile laparotomi uygulandı. Sonuç olarak, overe ait primer karsinoid tümörler çok nadir görülür. Tümör tek overde sınırlı ise prognozu iyidir. Tip I histerektomi ve bilateral salpingoofektomi tedavi için yeterlidir.

Anahtar Kelimeler: Karsinoid tümör; histerektomi

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:400-404

Abstract

The purpose of this case report is to represent the patient who had laparotomy for adnexial mass and was diagnosed as insular type carcinoid tumor originating from mature cystic teratoma after histopathological examination. Fifty five year old patient presented to our gynecology clinic with the complaint of increasing abdominal pain and bloating, had a mass at the size of 90 x 70 x 65 mm in the left adnexial region on transvaginal ultrasonography. Only CA 125 was elevated among the tumor markers. Laparotomy was carried out on the patient diagnosed as adnexial mass. In conclusion, primary carcinoid tumors of the ovary are extremely rare. Prognosis is good if the tumor is limited to one of the ovaries. Type I hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy is sufficient for treatment.

Key Words: Carcinoid tumor; hysterectomy

Karsinoid tümörler, biyolojik aminler ve çeşitli polipeptitlerin üretimiyle karakterize diffüz periferik endokrin sistemin nadir görülen neoplazmlardır. Bu tümörler en sık gastrointestinal sistemden (GİS), daha nadir olarak ise safra yollarından, bronşlardan ve overlerden kaynaklanırlar.¹ Overin karsinoid tümörleri, primer veya metastatik bir lezyon olarak ortaya çıkabilir. Primer over karsinoid tümörleri nadirdir; over karsinomlarının %0.1'den azını oluştururlar.¹ Stewart ve ark. ilk primer over karsinoid tümörünü 1939 yılında tanımlamıştır.²

Primer over karsinoid tümörü olan kadınlar, deri değişiklikleri (kızarma, telenjektazi, pellagra

dermatosis), karın ağrısı ve sekretuar diyare (tümöral barsak tutulumu olmaksızın), pulmoner ve kardiyovasküler değişiklikler (hemodinamik bozulma, vizing) ile karakterize bir klinik karsinoid sendromla ortaya çıkabilir.³ Bu sendromun, olguların sadece üçte birinde ortaya çıktığı tahmin edilmektedir.³ Karsinoid sendrom semptomlarının varlığı veya yokluğu salgı yapan tümör hücresi mevcudiyetine bağlıdır. Faaliyet gösteren ovarium karsinoid tümörlerin boyutlarının bir çok olguda 10 santimetre kadar olduğu gösterilmiştir.⁴

Bu çalışmada çapı yaklaşık 10 santimetre olan ama karsinoid sendrom bulguları olmayan bir insüler karsinoid olgusu literatür bilgileri ışığında sunulmuştur.

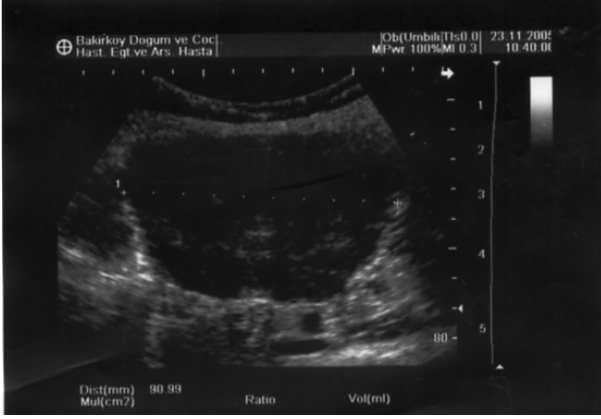
Olgu Sunumu

Elli beş yaşında, 2 aydır giderek artan karın ağrısı ve karında şişlik şikayeti ile jinekoloji kli-

Geliş Tarihi/Received: 15.11.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK
İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL
maidenkemal@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

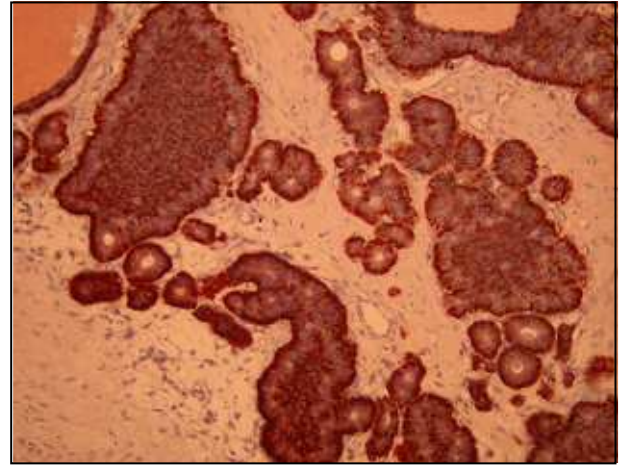


Resim 1. Kitlenin ultrasonografik görünümü.

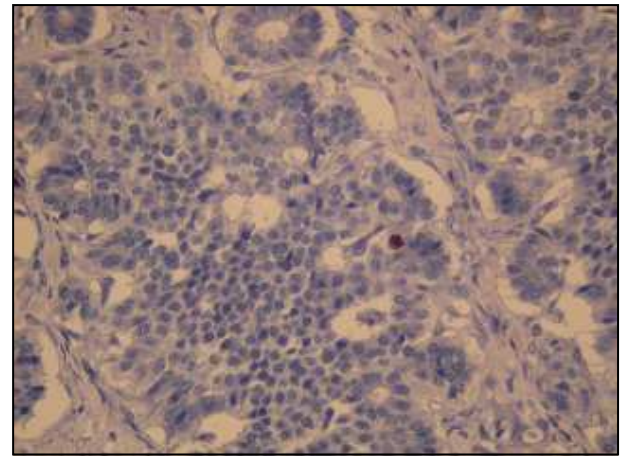
niğine başvuran olgumuzun öyküsünde 2 normal doğum yaptığı, yaklaşık 10 yıldır menopozda olduğu ve 14 yıldır tip 2 diabetes mellitus hastası olduğu öğrenildi. Hastamızın yapılan fizik muayenesinde sol adneksiyal alanda boyutları yaklaşık 8 x 8 santimetre olan sert kıvamlı, mobil kitle dışında patolojik bulgu saptanmadı. Yapılan transvajinal ultrasonografisinde sol adneksiyal alanda 90 x 70 x 65 mm boyutlarında hiperekojen alanlar içeren kitle ve batında yaygın sıvı saptandı (Resim 1). Hastanın tümör belirteçleri istendi; Ca 125: 737 U/ml, Ca19-9: 65 U/ml, CEA: 2.4 ng/ml, AFP: 3.52 ng/ml, Beta-hCG: 0.1 mIU/mL olarak bulundu. Bu sonuçlar doğrultusunda hesaplanan malignansi risk indeksi (RMI) 6633 olarak tespit edildi ve yüksek riskli sonucuna varıldı.

Hastaya malign over tümörü tanısıyla total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi + omentum biyopsisi yapılmasına karar verildi. Operasyon sırasında 2000 cc asit sıvısı aspire edildi. Gözlemede sol adneksiyel alandan köken alan 10 x 10 cm boyutlarında düzgün yüzeyli, mobil, sert kıvamlı solid karakterde kitle izlendi. Kitle eksize edildi ve froyene gönderildi. Sonuç; dermoid tümör, immatür alanlar görüldü ancak malignite izlenmedi şeklinde geldi. Patoloji sonucu ise matür kistik teratom zemininde gelişen malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye endokrin tümör (insüler karsinoid) olarak geldi. İmmünohistokimyasal bulgular; sinaptofisin diffüz pozitif boyanma, kromogranin fokal pozitif bo-

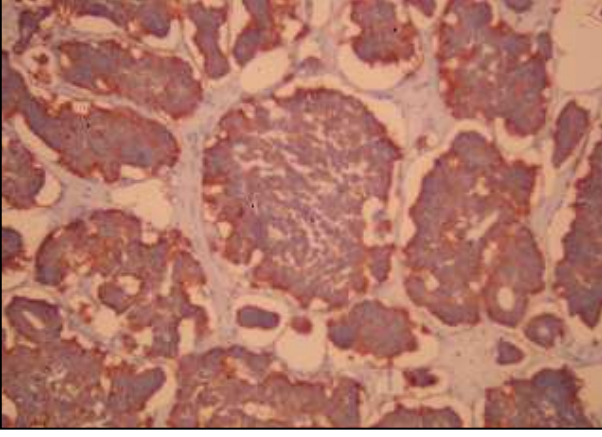
yanma, SK14 (-), Kalretinin (-), SK7 (-), CEA (-), Tiroglobulin (-), İnsülin (-), Serotonin diffüz pozitif boyanma, Ki 67 proliferasyon indeksi %1'den az olarak bulundu (Resim 2, 3, 4). Hastanın takiplerinde kullanılmak üzere, serum serotonin, vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP) ve 24 saatlik idrarda 5-Hidroksi indol asetik asid (5-HIAA) düzeyleri istendi. Sonuçlar; serum serotonin düzeyi 160 ng/ml (26-165 ng/ml), VIP düzeyi 24.8 pg/ml (< 50 pg/ml), 24 saatlik idrarda 5-HIAA düzeyi ise 7 mg/24 saat (< 9 mg/24 saat) olarak bulundu. Hasta 6 haftalık takiplere alındı, hastanın takipler



Resim 2. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde serotoninle pozitif boyanma (HEX100).



Resim 3. Tümörün proliferatif kapasitesinin %1'den az olduğunu gösterecek şekilde geniş bir alanda tek hücrede Ki-67 pozitifliği (Hex100).



Resim 4. Sinaptofizin: İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde sinaptofizinle pozitif boyanma (HEx100)

sırasında şikayetlerinin tamamen geçtiği öğrenildi. Tekrarlanan testlerin sonuçlarında patolojik bulgu saptanmadı.

Tartışma

Overlerin karsinoid tümörleri primer veya metastatik olabilir. Primer karsinoid tümörler 4 alt gruba ayrılır: insüler, trabeküler, müsinoz ve strumal.¹ Primer trabeküler tümörler hemen her zaman için teratomatöz unsurlarla birlikte dir. Ender görülen bir tümördür. Karsinoid sendroma eşlik eden trabeküler ovarium karsinoid olgusu bildirilmemiştir. Metastaz ile ilişkili olmadığı için prognozu iyidir.^{1,4} Primer müsinoz tümör ise diğer 3 tipten daha agresif davranır.¹ Primer stromal tümör de çok nadir görülür ve metastaz ile ilişkili değildir.¹ İnsüler karsinoid tümör overin en sık görülen primer karsinoid tümörüdür.¹ Metastatik karsinoidlerde görülen histolojik tipler sırasıyla; insüler, trabeküler ve stromal tiplerdir.¹

Primer ovarium karsinoid tümör tanısı çok nadiren konur. Yayınlanmış 68 olgu sunumu vardır. Yirmi sekiz olguda (%41) sadece insüler patern bulunmuşken, 40 olguda (%59) matür kistik teratom ile ilişkili insüler karsinoid bildirilmiştir.^{5,6} Bizim olgumuzda da meydana gelen insüler karsinoid tümörün, matür kistik teratom zemininden geliştiği bulunmuştur.

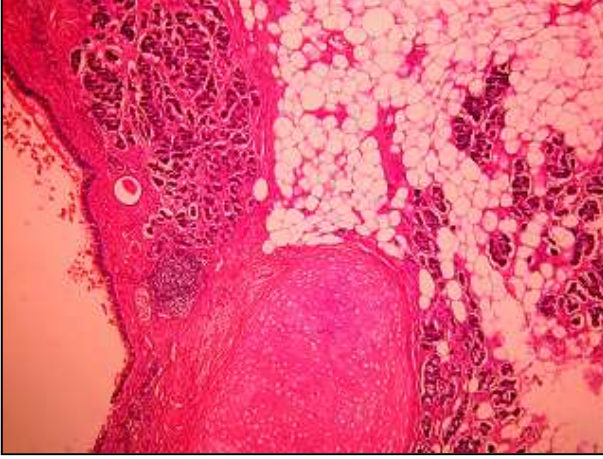
Ovariumdaki primer insüler karsinoid tümörler genellikle yaşamın beşinci ve altıncı

dekadında ve postmenopozal kadınlarda görülür.⁴ Bizim hastamız da 55 yaşında ve 10 yıldır menopozda idi.

Yayınlanmış olguların üçte biri, metastazların bulunmamasına rağmen tipik karsinoid sendromla birlikte olan olgulardır.⁵ Bu durum, barsaktaki karsinoidlerin tersinedir. Çünkü bunlarda karsinoid sendrom yalnızca karaciğerdeki metastazların meydana gelmesiyle birlikte görülebilmektedir. Oysa ovariumlardan gelen venöz kan karaciğerden geçmeksizin doğrudan doğruya sistemik dolaşıma katılır. Karaciğer, tümörlerden gelen maddeleri inaktif hale getirir ancak ovaryumdan gelen kan bu etkiye maruz kalmaz.¹ Karsinoid sendrom semptomlarının varlığı veya yokluğu da salgı yapan tümör hücresi sayısına bağlıdır. Faaliyet gösteren ovarium karsinoid tümörlerin tümünde tümör çapı 10 santim kadardır. Literatürde çapı 6 santimetre olan karsinoid sendromla ilişkili tek yayın vardır.⁷ Karsinoid sendrom, saf insüler tiplerin %43'ünde, matür kistik teratomla ilişkili insüler tiplerin ise %25'inde görülür.^{4,5} Bizim olgumuzda, karsinoid sendrom bulguları ve semptomlarının olmaması, tümör çapının yaklaşık 6 santim olması ve tümörün matür kistik teratom zemininden gelişmiş olmasına bağlanabilir.

Tek bir overde sınırlı, belirgin olarak solid ve homogen yapı, rengi açık kahve renginden sarıya kadar değişen fibromatöz tümörlerde karsinoid tümör ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Histopatoloji ve immünohistokimyasal çalışmalar ile kesin tanı konulur. Primer ovarium karsinoid olgularının büyük bir bölümünde, bazofil veya asidofil karakterde kırmızı renkte bir stoplazma ve bunun içinde kahverengi ya da portakal renginde olan argentaffin granülleri görülür.^{4,5} Bizim olgumuzun yapılan patolojik incelemelerinde, bronş epiteli, kırıldak ve yağ dokusu içeren matür kistik teratom alanında infiltratif trabeküler yapılar halinde nöroendokrin tümör (karsinoid tümör) yapısı izlenmektedir (Resim 5). İmmünohistokimyal çalışmalar sonucunda, karsinoid tümörlerde kromogranin A ve sinaptofizin pozitif olduğu bulunmuştur.⁶ Bizim olgumuzda da bu değerler pozitif olarak saptanmıştır.

Ovarium karsinoid tümörlerinin ayırıcı tanısında, granüloza hücreli tümör, Sertoli-Leydig



Resim 5. Bronş epiteli, kırıldak ve yağ dokusu içeren matür kistik teratom alanında infiltratif trabeküler yapılar halinde nöroendokrin tümör (karsinoid tümör) yapısı izlenmektedir. (HE x 40).

hücreli tümör, Brenner hücreli tümör ve metastatik karsinoid tümör düşünülmelidir. Aksi kanıtlanmadıkça tümör germ hücreli neoplazm gibi yönetilmelidir. Karsinoid tümörler için cerrahi evreleme yapılmasına gerek yoktur. Postmenopozal hastalarda, histerektomi ve bilateral salpingoofektomi yapılmalıdır. Eğer frozen incelemesi sonucu karsinoid tümör tanısı konulur veya şüphe edilirse, gastrointestinal sistem ve karşı taraf overin değerlendirilmesi ile tümörün kaynağı bulunabilir. Bir barsak veya mezenterik tutulumun olması, her 2 overin etkilenmesi veya peritoneal metastaz olması tümörün metastatik olduğunu düşündürür. Overin metastatik karsinoid tümörlerinin tedavisi, primer tümör cerrahisine ek olarak bilateral salpingoofektomiye de içerir. Cerrahi debulking, metastatik veya ileri evre hastalıklar için nadiren küratiftir.⁶ Adjuvan tedavi deneyimleri, hasta sayısının az olması nedeniyle sınırlıdır. Davis ve ark. postoperatif 5 hastaya adjuvan tedavi uygulamışlardır ve sadece bir hastada (%20) başarılı sonuç elde etmişlerdir.⁴

Plazma serotonin düzeyleri ve 24 saatlik idrarda artmış 5-HIAA seviyeleri (> 9 mg/24 saat) karsinoid tümör tanısında kullanılan noninvaziv tanı yöntemleridir. Davis ve ark., karsinoid sendromla başvurmuş, erken evre hastaların %67'sinde, ileri evre hastaların ise %100'de 24

saatlik idrarda artmış 5-HIAA seviyesinin olduğunu göstermişlerdir.⁴ Bizim olgumuzda ise karsinoid sendrom bulguları yoktu, hastalığın tanısı postoperatif dönemde konulduğundan bu dönemde istenilen 24 saatlik idrarda 5-HIAA seviyesi 7 mg/24 saat olarak bulundu.

Tümör eksizyonunu takiben karsinoid sendrom bulguları hızla düzelir, serum serotonin seviyeleri azalır ve 24 saatlik idrardaki 5-HIAA ortadan kaybolur. Serum serotonin düzeyleri ve 24 saatlik idrarda 5-HIAA düzeyleri hastalığın tedaviye yanıtını izlemek için kullanılabilir.⁶ Bizim olgumuzda da yapılan 2 aylık takiplerinde, serum serotonin seviyeleri giderek azalmış ve 24 saatlik idrarda 5-HIAA gösterilememiştir.

İnsüler karsinoid tümörler primer veya metastatik olabilir, ayrım oldukça önemlidir. Metastatik lezyonlar genellikle bilateraldir oysa primer ovarian karsinoidler genellikle unilateraldir. Makroskobik olarak, metastatik lezyonlar da tümör nodüllerinden meydana gelmiştir. Primer lezyonlar ise tek bir homojen kitleden meydana gelmiştir. Teratomatöz yapıların birlikte bulunması da tümörün primer olduğunu destekler.¹ Bizim olgumuzda, tek overde sınırlı olması ve teratomatöz yapılar göstermesi nedeniyle primer ovarium karsinoid tümör tanısı almıştır.

Yayınlanmış olgu sunumlarında eğer hastalık tek overde sınırlı ise sağkalım mükemmel olarak bildirilmiştir.⁴ Bu durumlarda 10 yıllık sağkalım %100'e yaklaşır.⁴ İleri evre hastalıkta ise 5 yıllık sağkalım sadece %33'tür. Primer ovarium karsinoid tümörlerinin aksine metastatik karsinoid tümörler daha agresif davranırlar, hastaların üçte biri ilk bir yıl içinde, dörtte üçü ise tanı sonrası 5 yıl içinde ölürlür.¹ Sağkalım, tümörün boyutuna ve başlangıçtaki 5-HIAA seviyesine bağlıdır. Bu değerlerle sağkalım oranları arasında ters orantı vardır.⁴

Sonuçta; insüler karsinoid tümör çok nadir görülen bir durumdur. Adneksial kitleye sahip postmenopozal kadınlarda karsinoid sendrom bulguları sorgulanmalıdır. Tanıda serum serotonin ve 24 saatlik idrarda 5-HIAA düzeyleri yardımcı olur.

KAYNAKLAR

1. Talerman A. Germ cell tumor of the ovary. In: Kurman RJ, ed. Blaunstein's Pathology of The Female Genital Tract. New York: Springer-Verlag; 2002. p.1006-8.
2. Stewart MJ, Willis RA, Saram GSW. Argentaffine carcinoma (carcinoid tumor) arising in ovarian teratomas-A report of two cases. J Pathol-Bacteriol 1939;49:207-12.
3. Neary PC, Redmond PH, Houghton T, Watson GRK, Bouchier-Hayes D. Carcinoid disease. Review of the literature. Dis Colon Rectum 1997;40:349-62.
4. Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, Shapiro H. Primary ovarian carcinoid tumors. Gynecol Oncol 1996; 61:259-65.
5. Robboy SJ, Norris HJ, Scully RD. Insular carcinoid primary in the ovary: A clinopathologic analysis of 48 cases. Cancer 1975;36:404-18.
6. Teresa P, Di'az-Montes, Linda E. Rosenthal, Robert E, Bristow Francis C. Grumbine. Primary insular carcinoid of the ovary. Gynecologic Oncol 2006;101: 175-8.