

Overde matür kistik teratom içinde gelişen primer insüler karsinoid tümör ve endometriyal papiller seröz karsinom birlikteliği

Concomitance of primary insular carcinoid developing in mature cystic teratoma of the ovary and endometrial papillary serous carcinoma

Ayten LİVAOĞLU¹, M. Banu YILMAZ², Aysim ÖZAĞARI², Fevziye KABUKÇUOĞLU²

Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı¹, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı², TRABZON

ÖZET

Overin primer karsinoid tümörleri nadir olup metastatik karsinoid tümörlerden ayrılmalıdır. Uterusun seröz papiller karsinomu ise oldukça agresif bir endometriyal karsinom tipidir. Olgu, 70 yaşında olup, postmenopozal kanama yakınması ile kliniğe başvurmuş, endometriyal küretaj materyali papiller seröz karsinom tanısı almıştır. Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoferekomi materyalinde uterin kavitedeki tümör dışında; sol over 6x4,5x4 cm boyutlarda, multiloküle kistik görünümde olup, kist duvarında 1,5 cm çapında nodül izlenmiştir. Histopatolojik incelemede overde matür kistik teratom içinde gelişen insüler karsinoid tanısı alan olgunun, endometriyal papiller seröz karsinom ile birlikteliği ilginç bulunarak sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Over, endometriyum, karsinoid, seröz papiller karsinom

ABSTRACT

The primary ovarian carcinoid tumor is rare and must be differentiated from metastatic carcinoid tumors. Uterine serous papillary carcinoma is a highly aggressive type of endometrial carcinoma. A 70 year old patient referred to the clinic with the complaint of postmenopausal bleeding. Endometrial biopsy was performed and papillary serous carcinoma was diagnosed. Total hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy was performed. Beside the tumor in the uterine cavity, the left ovary was 6x4,5x4 cm in size and had a multilobulated cystic appearance with a mural nodule 1,5 cm in diameter. With histopathologic examination, concomitance of insular carcinoid tumor developing in ovarian mature cystic teratoma and endometrial papillary serous carcinoma was found to be interesting and presented.

Key words: Ovary, endometrium, carcinoid, papillary serous carcinoma

GİRİŞ

Overin karsinoid tümörleri primer veya metastatik olabilir. Primer karsinoid tümörleri nadir olup; insüler, trabeküler, strumal ya da müsinöz tiplerde izlenir (1). İnsüler tip en yaygın olanıdır, bunu strumal tip izler (1,2). Hastaların çoğu postmenopozal veya perimenopozal dönemdedir. En sık 5-7. dekatta görülüp, görül-

me yaşları testiküler karsinoidli olguların yaşları ile paralellik gösterir (3).

Overdeki insüler karsinoid olgularının yaklaşık %40'ı pür formda iken, %60'ı kombinidir. Primer over kaynaklı insüler karsinoid genellikle tek taraflıdır. Kistik teratom içinde geliştiğinde kist duvarında solid bir nodül şeklindedir, pür formu ise solid bir kitle şeklinde görülür. Mikroskopik boyutlarda olabileceği gibi 20 cm'den büyük de olabilir. Kesit yüzü sarı kahverengiden griye değişir (4).

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Yurdanur Süllü, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 55139, Samsun

Overin primer karsinoid tümörlerinde intestinal karsinoidlerin tersine; karaciğer metastazı olmadığı halde, tümör hücrelerinden salınan ve sistemik dolaşıma geçen serotonin ürünleri nedeniyle, olguların 1/3'üne karsinoid sendrom bulguları (ateş basması, kızarma, diyare, kalp semptomları, astım, karın ağrısı, pellegra benzeri deri lezyonları ve ödem) eşlik edebilir (5,6,7). İntestinal karsinoidlerde ise karsinoid sendrom bulguları sadece karaciğer metastazı bulunduğu gözlenir. Tümörün eksizyonu ile semptomların hızla gerilediği ve idrarda 5-hidroksiindolasetik asit'in (5-HIAA) kaybolduğu, serum serotonin düzeylerinin belirgin şekilde azaldığı gözlenir. Serum serotonin ve idrarda 5-HIAA seviyeleri, hastalığın aktivitesini ve tedaviye yanıtını belirlemede kullanılabilir (6).

Karsinoid tümör tanısı, hücre sitoplazmalarındaki nörosekretuar granüllerin özel histokimyasal ve immünohistokimyasal tekniklerle gösterilmesi ile doğrulanır. Grimellius özel boyası granüllerin gösterilmesinde yardımcıdır. Nöron spesifik enolaz immünreaktivitesi hücrelerin hormon içeriklerine bakmaksızın, tümör hücrelerinin nöroendokrin aktivitesini ortaya koyar. Kromogranin immünreaktivitesi de karsinoid tümör tanısını destekler (1).

Uterusun seröz papiller karsinomu oldukça agresif bir endometriyal karsinom tipi olup overin seröz papiller karsinomunun morfolojik benzeridir (4,8,9). Görülme sıklığı %10 olup, postmenopozal dönemde daha sık görülür. Tümör makroskopik olarak ekzofitik ve papiller görünümdedir.

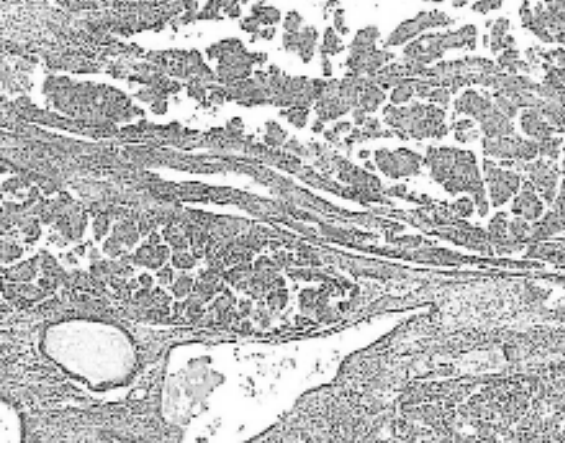
Eş zamanlı olarak birbirinden bağımsız endometriyum ve overin primer tümörlerinin birlikteliği nadir görüldüğünden olgu sunulmaya değer bulunmuştur.

OLGU SUNUMU

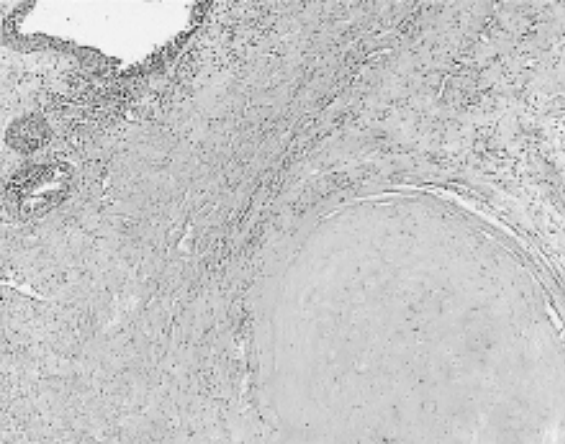
70 yaşında, postmenopozal kanama yakınması ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran hastada, pelvik ultrasonografide endometrial kalınlaşma tespit edildi. Küretaj mater-

yalinin histopatolojik incelenmesi papiller seröz karsinom tanısı aldı. Olgunun rutin tetkikleri, CEA, CA 12.5 ve CA 15.3 değerleri normal sınırlarda idi. Uygulanan total abdominal histektomi, bilateral salpingoofektomi ve pelvik lenfadenektomi materyalinin makroskopik incelenmesinde, uterus ön duvarda yerleşim gösteren, kaviteyi dolduran 7,5x5x3 cm boyutlarında yüzeyinde papiller çıkıntılara sahip polipoid gelişim gösteren fragil kitle tespit edildi. Ayrıca arka duvarda 1,5x1,5x0,8 cm boyutlarında düzgün yüzeyli ikinci bir polipoid yapı görüldü. Sol over 6x4,5x4 cm boyutlarda tamamı kistik görünümde olup kesit yapıldığında içinden sarı renkli koyu kıvamlı materyal boşaldı. Kist duvarında 1,5 cm çaplı gri kahve renkli solid bir alan izlendi.

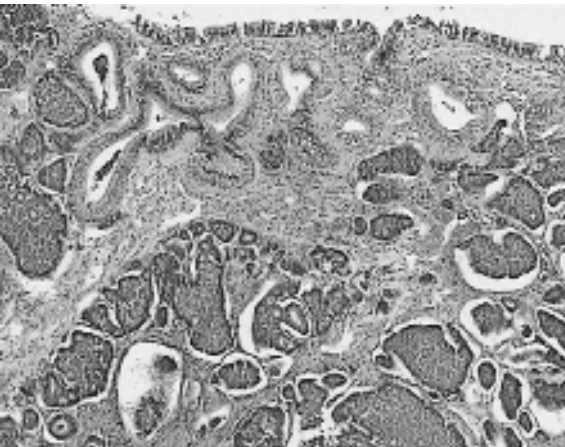
Histopatolojik incelemede uterusun korpusunda, papiller yapılar ve solid adalar oluşturan iri, belirgin pleomorfizm gösteren veziküler nükleuslu, bir kısmı belirgin nükleollü, geniş eosinofilik sitoplazmalı atipik epitelyal hücrelerden oluşan malign tümör infiltrasyonu izlendi (Resim 1). Belirgin mitotik aktivite, yaygın nekroz alanları mevcut olup, yüzeyel miyometriyal invazyon dikkati çekti. Ayrıca tümör endoservikal mukoza ve stromayı da invaze etmişti. Tümör dışı endometriyumda senil kistik atrofi ve endometriyal polip mevcuttu. Sol overin histopatolojik incelenmesinde duvarında kıkırdak dokusu, mononükleer iltihap elemanları ve konjesyone damar yapıları bulunan, respiratuvar epitelle döşeli kistik lezyon izlenmiş olup, kist duvarı içinde solid adalar, yuvalar ve asiner yapılar oluşturan, uniform, yuvarlak-oval şekilli, hiperkromatik nükleuslu, geniş granüler sitoplazmalı hücrelerden oluşan neoplastik alan izlendi (Resim 2,3). Uygulanan immünohistokimyasal çalışmada bu alandaki hücrelerde sitokeratin, kromogranin A, nöron spesifik enolaz ile pozitif immünreaktivite izlenirken, sinaptofizin ile immünreaktivite görülmedi. Ayrıca Grimellius boyası ile sitoplazmik granüler boyanma dikkati çekti. Bu bulgularla birlikte sol overdeki lezyona matür kistik teratom içinde gelişen in-



Resim 1. Endometriyumda papiller seröz karsinom (HE x40).



Resim 2. Overde matür kistik teratom içinde yer alan kıkırdak dokusu ve respiratuvar epitel (HE x40).



Resim 3. Matür kistik teratom içinde gelişen insüler karsinoid tümör (HE x40).

süler karsinoid tanısı verildi.

Sağ overin makroskopik ve histopatolojik incelemesinde özellik görülmedi. Sağ ve sol pelvik lenf bezi diseksiyon materyallerinde, toplam 8 adet reaktif hiperplazi gösteren lenf bezi izlendi.

TARTIŞMA

Primer over karsinoidleri pür formda olabileceği gibi genellikle matür kistik teratomla birlikte (1,5). Özellikle insüler karsinoid; overin solid teratomu, müsinöz tümörleri (2), sertoli leydig hücreli tümörleri (10) ile birlikte görülebilir. Primer over kaynaklı insüler karsinoid histopatolojik olarak uniform poligonal şekilli, geniş sitoplazmalı, santrale yerleşimli yuvarlak ya da oval şekilli, hiperkromatik nükleuslu hücrelerin oluşturduğu asiner yapılar ve yuvalanmalardan meydana gelir. Mitotik aktivite düşüktür. Teratom içinde gelişen karsinoidlerin yarısı respiratuvar epitle ilişkilidir. Over dışı ekstrateratomatöz gelişen karsinoidlerin ise sadece %10-15'i solunum sisteminde gelişir (7). Tümör hücrelerinin sitoplazmaları bazofilik ya da amfofilik olup, ultrastrüktürel olarak bol nörosekretuar granüller içerir. Bazı çalışmalarda, tümör hücrelerinin sitoplazmalarında pankreatik polipeptidler, glukagon, enkefalin, somatostatin, substance P, kalsitonin, vazoaaktif intestinal polipeptid, nörotensin, β -endorfin ve ACTH gibi diğer nörohormonal polipeptidler de gösterilmiştir (11).

Primer over karsinoidleri, metastatik karsinoidlerden ayrılmalıdır. Metastatik karsinoidler genellikle her iki overde bulunur, overe saçılmış çok odaklı tümör nodülleri şeklindedir ve primer tümör genellikle ince barsak yerleşimlidir (1,12). Over karsinoidi diğer teratomatöz yapılarla birlikte ise bu primerdir. Sunulan olguda mevcut olan tek taraflı yerleşim, matür kistik teratomla birliktelik, primer over kaynaklı karsinoid tümör tanısını desteklemektedir. Bu olguda pre ve postoperatif dönemde gastrointestinal sistem ile ilgili patoloji düşündürecek semptom ol-

maması nedeni ile endoskopik inceleme yapılmamıştır. Radyolojik olarak abdominopelvik bilgisayarlı tomografi incelemelerinde uterus dışında dikkati çeken patoloji saptanmamıştır.

Ayrırcı tanıda Brenner tümörü, granülosa hücreli tümör, nadiren de Krukenberg tümörü yer alır (4,12). Tümör hücrelerinin sitoplazmalarındaki argirofil ve argentaffin granüllerin immünhistokimyasal olarak nöron spesifik enolaz, sinaptofizin, kromogranin gibi nöroendokrin belirleyiciler ile kuvvetli pozitif boyanması ve tümörün asiner ve yuvalanmalar tarzındaki gelişim paterni karsinoid tümör tanısında belirleyicidir (12). Sunulan olguda da asiner ve yuvalanmalar tarzında gelişim paterni hakim olup, yapılan immünhistokimyasal çalışmada sitokeratin, kromogranin A ve nöron spesifik enolaz ile tümör hücre sitoplazmalarındaki kuvvetli pozitif boyanma ile karsinoid tümör tanısına ulaşılmıştır.

Overin karsinoid tümörü düşük malign potansiyelli tümör olarak kabul edilmektedir ve çok yavaş büyür. Seyrek olarak metastaz yapar (1,4,5,7). İnsüler karsinoidli olguların 1/3'ünde karsinoid sendrom bulguları gözlenir. Tümörün eksizyonu ile bu bulgular ortadan kalkar. Ancak nadir olarak karsinoid sendrom bulguları mitral, triküspit yetmezliğine bağlı sağ kalp yetmezliği gibi tümör eksizyonundan sonra da ilerler ve hastanın ölümüne yol açar (4). Sunulan olguda karsinoid sendrom ile ilgili semptom izlenmemiştir. İnsüler karsinoid radyoterapiye yanıt vermez, kemoterapiye yanıtı azdır.

Uterusun papiller seröz karsinomu oldukça agresif bir tümördür. Histopatolojik olarak kompleks papiller büyüme paterni baskın olduğu halde glandüler ve solid paternler de görülür (4). Tümör hücreleri küboidal veya hobnail şekilli, granüler eosinofilik ya da berrak sitoplazmalıdır. Belirgin sitolojik atipi, çok sayıda mitotik figür, yaygın nekroz, myometrial invazyon ve olguların 1/3'ünde psammom cisimcikleri bulunur (4,9). Tümöre komşu endometriyum çoğu olguda atrofiktir. Olguların %10'undan azında atipisiz hiperplazi ve %90'ında tümöre

komşu ya da uzak endometriyal dokuda endometriyal intraepitelyal karsinom alanları vardır (4). Sunulan olguda, miyometriyum yüzeyel olarak invaze etmiş ancak endoservikal mukozaya ve stromada da yayılım gösteren papiller seröz karsinom varlığı çarpıcı ve klinik olarak operasyon endikasyonuna neden olan patolojidi. Patolojik evresi FIGO IIB-T2bN0M0 (TNM) olarak belirlendi. Overde rastlanılan karsinoid tümör ise, bu durumdan bağımsız olarak gelişen, preoperatif dönemde klinik olarak semptom vermeyen ve radyolojik olarak da tespit edilmemiş bir lezyondur.

Olgu postoperatif 18. aya kadar takiplere gelmiş olup onkoloji kliniğinde kemoterapiyi takiben eksternal ve intrakaviter radyoterapi almıştır. Bu süre içinde uterusun seröz papiller karsinom ya da overin karsinoid tümörü ile ilişkili metastaz veya karsinoid sendromla ilişkili semptom tespit edilmemiştir.

Eş zamanlı olarak birbirinden bağımsız endometriyum ve overin primer tümörlerinin birlikteliği nadirdir. Uterusun papiller seröz karsinomu, endometrioid karsinom ile bir arada bulunabilir veya endometriyal polip içinde sınırlı olabilir (8). Ayrıca overin seröz papiller karsinomu veya overin endometrioid karsinomu ile birlikte olabilir (8,9). Endometriyumun adenokarsinomu ile overin granuloza hücreli tümörünün ve yine endometriyal kaynaklı papiller seröz karsinom ile overin endometrioid adenofibromunun birlikteliği literatürde yer almasına rağmen overin primer karsinoid tümörü ile endometriyum kaynaklı endometrioid veya papiller seröz karsinom birlikteliğine rastlanılmamıştır (13,14).

KAYNAKLAR

1. Müngen E, Ertekin AA, Yergök YZ, Ergür AR, Baloğlu H. Primary mixed trabecular and insular carcinoid tumor of the ovary: a case report. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:279-281.
2. Rabbay SJ. Insular carcinoid of the ovary associated with malignant mucinous tumors. Cancer 1984;54:2273-2276.
3. Bates RJ, Perrone TL, Parkhurst EC. Insular carcinoid arising in a mature teratoma of the testis. J Urol

- 1981;126(1):55-56.
4. Kurman RJ, Talerman A. Germ cell tumors of the ovary in Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. Springer-Verlag New York, 2002;528-533,1006-1008.
5. Harling H, Paulsen SM, Sorensen J. Primary malignant ovarian carcinoid. *Gynecol Oncol* 1986;24:265-267.
6. Czernobilsky B, Segal M, Dgani R. Primary ovarian carcinoid with marked heterogeneity of microscopic features. *Cancer* 1984;54:585-589.
7. Sens MA, Levenson TB, Metcalf JS. A case of metastatic carcinoid arising in an ovarian teratoma. *Cancer* 1982;49:2541-2546.
8. Rosai J. Female Reproductive System in Ackerman's Surgical Pathology Vol: 2, 8th ed. Mosby, Missouri 1996;pp.1413-1415,1502-1504.
9. Carcangiu ML, Chambers JT. Uterine papillary serous carcinoma: A study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;47:298-305.
10. Young RH, Prat J, Scully RE. Ovarian sertoli-leydig cell tumors with heterologous elements. *Cancer* 1982;50:2448-2456.
11. Sporrang B, Falkmer S, Robboy SJ, Alumets J, Hakanson R, Ljunberg O, Sundler F. Neurohormonal peptides in ovarian carcinoids. *Cancer* 1982;49:68-74.
12. Robboy SJ, Scully RE, Norris HJ. Carcinoid metastatic to the ovary. *Cancer* 1974;33:798-811.
13. Gaing AA, Kimble CC, Belmonte AH, Agustin E, Tchertkoff V. Invasive ovarian endometrioid adenofibroma with omental implants and collision with endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:440-444.
14. Nakaruma S, Nakashima N, Ito M, Nagahama M, Nakagawa, Nakayama A, Koshikawa T, Asai J. A case of ovarian granulosa cell tumor with invasive adenocarcinoma of the endometrium. A case report and review of the Japanese literature. *Acta Pathol Jpn* 1988;38:947-951.