

Disgerminomlu hastada genetik incelemenin önemi

Gülşen Ekingen *, Gülcan Çetin ***, Kılıncım Karaoğlu *, Burak Erkuş *, Bahar Müezzeinoğlu **

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Patoloji Anabilim Dalı**, Sakarya Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi***, Adapazarı

Özet

Kötü huylu germ hücreli tümörlerin en sık görüleni disgerminom olup tüm gem hücreli tümörlerin yaklaşık % 50'sinden sorumludur. Her iki overde disgerminom nadirdir. Ve bu durum gonadal disgenezi ve Swyer sendromlu bireylerde görülür. Disgerminom olguların % 5'inde dişi görünümülü fakat 46 XY kromozom yapısı tespit edildiğinden, amenorre şikayeti olan ve disgerminom tespit edilen adolösanlara gen analizi yapılmalıdır. Ayrıca kromozom yapısı normal ise fertilitite koruyucu cerrahi tercih edilmelidir.

Biz yazımızda, iki taraflı disgerminom saptanan iki hastada medikal ve cerrahi tedavide genetik incelemenin önemini tartışmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Disgerminom, Swyer Sendromu, disgenetik gonad

Summary

The importance of genetic analysis in patient with dysgerminoma !

Dysgerminoma of ovary is the most common malignant germ cell tumor, accounting for 50% of the cases with germ cell tumors. Bilateral ovarian dysgerminoma is very rare. However this condition is seen in individuals with gonadal dysgenesis and Swyer syndrome. Since 5 % of dysgerminomas are discovered in individuals with a female phenotype and 46 XY karyotype, in adolescents with dysgerminomas and complaints of amenorrhea, karyotypic gene analysis should be done. In addition fertility sparing operative treatment should be preferred when her chromosomal structure is normal.

We aimed to discuss the importance of genetic analysis in medical and surgical therapeutic approaches in two patients with bilateral dysgerminomas.

Key words: Dysgerminoma, Swyer Syndrome, gonadal dysgenesis

Giriş

Primer over tümörleri çocukluk çağında nadir görülür ve tüm malign tümörlerin sadece % 1.5'ini oluşturur⁽¹⁾. Çocuklarda overde tespit edilen kitlelerin çoğu fonksiyonel kist ve tümörlerdir. 0-16 yaş arasında over tümörlerinin % 25-49'unu germ hücreli over tümörleri oluşturur⁽⁹⁾. Germ hücreli over tümörlerin en sık görüleni iyi huylu seyir gösteren matür teratomdur. Kötü huylu germ hücreli over tümörleri disgerminom, yolk sak tümörü ve koriyokarsinomdur^(4,9). Disgerminom en sık görülen kötü huylu germ hücreli over tümörü olup bu tümörün gonadal disgenezi veya Swyer Sendromuna eşlik ettiği bildirilir⁽²⁾.

Kliniğimizde over tümörü nedeni ile opere edilen ve disgerminom tanısı sırasında Swyer sendromu saptanan iki olguyu irdeleyerek bilateral tümör vakalarını

Adres: Doç. Dr. Gülşen Ekingen, Kou Tıp Fakültesi Umuttepe Yerleşkesi Çocuk Cerrahisi AD. 2. Kat, 41380, Kocaeli
Yayına kabul tarihi: 17.12.2010

da gen analizinin önemini tartışmayı amaçladık.

Olgular

Olgu 1: On bir yaşında kız çocuğuna akut karın nedeni ile gittiği dış merkezde sağ over torsiyonu tespit edilmesi üzerine acil laparotomi yapılmış. Cerrahi izlemde sağ overin tümöral kitle nedeniyle torsiyone olduğu sol overin ise hipoplazik ve fibrotik yapıda olduğu gözlenmiş. Sağ overe salpingo-oofektomi yapılmış ve histopatolojik incelemede over disgerminomu ile uyumlu patolojik bulgular tespit edilmiş. Bunun üzerine hasta sağ over disgerminomu ve sol overin immatür yapısı nedeni ile kliniğimize yönlendirildi. Hastanın fizik muayenesi normal olup puberte gelişimi Tanner evre III idi. Tam kan sayımı ve kan biyokimyası normaldi. Hormon düzeyi hipergonadotropik hipogonadizm ile uyumluydu. (FSH:121 mIU/ml, LH:35.5 mIU/ml ve E2<50 pg/ml). Tümör belirteçleri olarak LDH, AFP, beta-HCG ve CA-125'in serum düzeyine bakıldı ve normal bulundu. Takiben

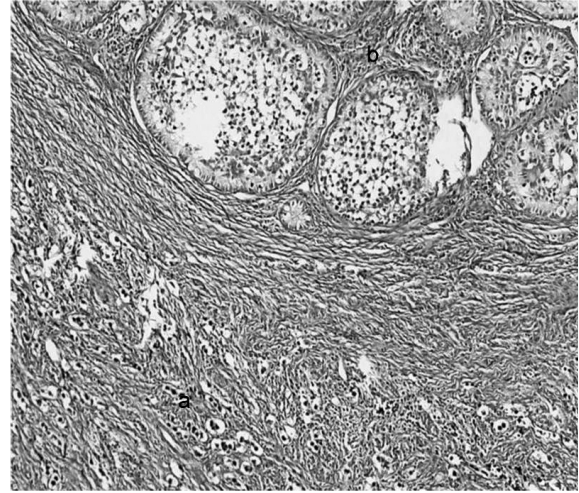
pelvis ve toraks tomografileri tekrarlandı. Pelvik inceleme sonucunda sol over lojunda net sınır veremeyen kalsifiye heterojen hiperdens alan izlendi (Resim 1). Toraks tomografisinde sağ minör fissürde kalınlaşma, sol alt lob superiyöründe ve latero-bazalde 5 mm ve 4 mm'lik metastaz ile uyumlu lezyon izlendi. Hastaya ikinci cerrahi planlanmadan önce gen analizi yapıldı. Kromozom yapısının 46 XY olduğu tespit edildi. Bunun üzerine over koruyucu cerrahi yerine sol gonadektomi yapıldı. Histo-patolojik incelemede gonadoblastom zemininde disgerminomla uyumlu tümör dokusu tespit edildi. Hasta daha sonra kemoterapi için onkoloji kliniğine devredildi ve altı kür kemoterapi verildi. Takibinin birinci yılında sorunsuz seyir göstermekte ve hormon desteği açısından çocuk endokrin tarafından takip edilmektedir.



Resim 1. Sol over lojunda 1.5 cm çaplı kalsifiye hiperdens lezyon (ok ile işaretli yer).

Olgu 2: On iki yaşında kız hastada 2-3 aydır tekrarlayan karın ağrıları nedeni ile dış merkezde değerlendirilip abdominal ultrasonografi ve tomografi çekilmiş. Radyolojik görüntüleme sağ over teratomu ile uyumlu kitle izlenmesi üzerine hastaya laparotomi yapılmış. Operasyonda sağ salpingo-ooferektomiye takiben standart evre tespiti için sol over, omentum ve peritondan biyopsiler alınmış. Histo-patolojik incelemede sağ overdeki kitlenin miks disgerminom, sol over biyopsi materyalinin ise pure disgerminom ile uyumlu olduğu rapor edilmiş. Bunun üzerine hasta bilateral disgerminom nedeni ile ileri tedavi için kliniğimize sevk edildi. Fizik muayenesinde patoloji yoktu. Tam kan sayımı, kan biyokimyası, kan hormon düzeyleri

ve tümör belirteçleri (LDH, AFP, beta-HCG ve CA-125) normaldi. Tekrarlanan radyolojik görüntülerde sağ over izlenmedi. Sol overde parankimde 5x10mm boyutlarında silik hipodens hafif kontrast tutan kitle izlendi. Hastaya ikinci cerrahi planlanmadan önce genetik inceleme yapıldı. Gen analizi 46 XY kromozom yapısı saptanması üzerine hastaya over koruyucu cerrahi yerine doğrudan sol gonadektomi yapıldı. Histo-patolojik incelemede kitlenin gonadoblastom zemininde disgerminom gelişimi gösteren miks germ hücreli tümör (Resim 2) ile uyumlu olduğu bildirildi. Hasta kemoterapi için çocuk onkoloji kliniğine devredildi. Kemoterapi sonrası çocuk endokrin kliniğince takip edilen hasta takibinin 13. ayında klinik seyir sorunsuz seyretmekte ve menstrüasyon siklusu başladı.



Resim 2. (a): disgerminoma; fibröz stroma lifleri ile çevrili tümör hücreleri (b) gonadablastik kümelerle birlikte mikroskopik kesit.

Tartışma

Over disgerminomu testis seminomuna karşılık gelen benzer özellikli tümördür ⁽¹⁰⁾. Disgerminom pür veya diğer germinal elementleri içeren miks olmak üzere histolojik yapısına göre farklı iki yapıda görülmektedir ^(2,10). Pure disgerminom nadir olup sıklıkla genç kadınlarda görülür ve uzun dönem sonuçları mükemmeldir ⁽¹⁰⁾. Germinal hücre elementleri ihtiva eden miks disgerminom ise genellikle gonadoblastoma eşlik eder. Disgerminomun, disgenetik gonad ile ilişkili olduğu, genelde sağ overde yerleşim gösterdiği ve % 10-15 oranında karşı taraf overi de tuttuğu bilinmektedir. Ayrıca peritoneal yayılım olmaksızın paraaortik lenf noduna, akciğer ve kemiğe metastaz yapabildiği

bildirilmektedir⁽³⁾.

Gonadal disgenezi gonadın gelişimsel bozukluğudur. Disgenetik gonadın en önemli karakteristik özelliği Y kromozomu taşımasıdır⁽³⁾. Gonadal disgenezi komplet (pür), miksed ve parsiyel olmak üzere üç grupta incelenir⁽²⁾. Komplet (pür) gonadal disgenezi Swyer sendromu olarak da adlandırılır. Swyer sendromlu kişilerde genetik yapı 46 XY olmasına rağmen hem dış yapı dışı görünümü hem de iç genital organları dışı karakterinde gelişmiştir. Fakat gonadlar hipoplazik ve şerit (streak) şeklinde bulunur ve bu hastalar genelde primer amenore nedeni ile başvurduklarında tanı alırlar^(2,3). 46XY gonadal disgenезinin nedeni Y kromozomunda SRY geninin silinmesi veya mutasyona uğramasıdır. Fakat pür gonadlı hastaların % 80 de SRY geni normal yapıda bulunur. Bu durumda diğer genlerin mutasyonunun SRY fonksiyonunu baskıladığı düşünülür^(2,8).

Swyer sendromlu bireylerde şüpheli cinsel gelişim olmadığından tanı gecikmekte ve disgenetik gonad yapısında iki hastamızda olduğu gibi over tümörü gelişebilmektedir. Slowikowska gonadal disgenезili hastaların % 16.7-% 23.1'de neoplazi geliştiğini bildirmektedir. Disgenetik gonadlı bireylerde gonadal kalıttan tümör oluşumu her her yaşta olmakla birlikte vakaların üçte birinin 15 yaşından önce ortaya çıktığı ileri sürülmektedir⁽⁶⁾. Disgenetik gonad dokusundan tümör gelişimi 46 XY kromozomal yapı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir^(3,8). Çalışmalarda 46 XY kromozom yapısına sahip dişilerde gonadoblastom riski yaşla birlikte artış göstermektedir. Bu nedenle pür gonadal disgenezi ve 46 XY kromozom yapısı tespit edildiğinde tümör gelişimini önlemek için gonadların mümkün olduğunca erken çıkarılması önerilmektedir^(3,7).

Over disgerminomlu hastalarda, serum laktik dehidrogenaz (LDH) seviyesinin yüksek olduğu bildirilmektedir⁽⁵⁾. Serum LDH seviyesi ve bunun izoenzim örneklerinin tanı ve tedavi sonrası takipte tümör belirteci olarak kullanımı önerilmekle birlikte bizim her iki hastanın serum LDH seviyesi normal sınırlarda ölçüldü.

Disgerminom radyasyon tedavisine ve kemoterapiye son derece duyarlı tümör olduğundan klinik seyir iyidir^(7,10). Erken tespit edilen olgularda primer tedavi

cerrahidir. Kemoterapi ve/veya radyoterapi metastaz varsa uygulanır. Her iki overde disgerminom saptanan olgular over dışı tutulum olarak kabul edilir ve vakaların % 15'inin her iki overi tuttuğu bildirilmektedir. Bu durumda da tamamlayıcı kemoterapi uygulanması gerekir^(4,5). Ayrıca her iki overde tümör olan olguların cerrahi tedavisinde fertilitate açısından over koruyucu cerrahi yapılması istenir^(3,6,10). Fakat mensturasyon başlangıcı geciken ve puberte öncesi overde tümör tespit edilen hastalarda karyotip incelemesi de yapılmalıdır^(2,3,6). Biz her iki hastaya ikinci cerrahi öncesi karyotip incelemesi yaptırarak ve gen analizi sonrasında overe yönelik cerrahi müdahaleye karar verdik. İki hastanın da gen analizi 46 XY tespit edilmesi üzerine overe koruyucu cerrahi yerine direk gonadektomi yaptık.

Sonuç olarak özellikle puberte öncesi her iki overde tümör tespit edilen hastalarda cerrahi tedavinin, kromozom analizi yapıldıktan sonra planlanmasını önermekteyiz.

Kaynaklar

1. Akyüz C, Varan A, Büyükpamukçu N et al. Malignant ovarian tumors in children: 22 years of experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 22:422, 2000
2. Behtash N, Zarchi MK. Dysgerminoma in three patients with Swyer syndrome. *World J Surg Oncol* 5:1, 2007
3. Capito C, Leclair MD, Arnaud A et al. 46, XY pure gonadal dysgenesis: Clinical presentations and management of tumor risk. *J Pediatr Urol* 10:1, 2010
4. Chu SM, Ming YC, Chao HC et al. Ovarian tumors in pediatric age group: 37 cases treated over an 8-year period. *Chang Gung Med J* 33:152, 2010
5. Joki-Erkkilä MM, Karikoski R, Rantala I, et al. Gonadoblastoma and dysgerminoma associated with XY gonadal dysgenesis in an adolescent with chronic renal failure: a case of Frasier syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 15:145, 2002
6. Jorgensen EV, Steffensen T, Gilbert-Barnes E, et al. Clinical pathologic correlation: primary amenorrhoea and bilateral adnexal tumors. *Fetal and Pediatr Pathol* 22:245, 2008
7. Kaçar-Özkara S, Filinte D. Çocukluk ve adolesan dönemlerinde görülen over tümörleri: 42 olguda histopatolojik değerlendirme. *Türk Patoloji Dergisi* 23:151, 2007
8. Nisolle M, Kridelka F, Fridman V, et al. A bilateral dysgerminoma: a rare presentation of the Swyer syndrome. *Rev Med Liege* 60:703, 2005
9. Vaysse C, Delsol M, Carfagna L et al. Ovarian germ cell tumors in children. Management, survival and ovarian prognosis. A report of 75 cases. *J Pediatr Surg* 45:1484, 2010
10. Vicus D, Beiner ME, Klachook S et al. Pure dysgerminoma of the ovary 35 years on: A single institutional experience. *Gynecol Oncol* 117:23, 2010