

CASE REPORT

Benign Endometrial Polip ve Polibe Sınırlı Primer Endometrial Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom: Nadir bir Birliktelik

Pembe Oltulu¹, Ceyhan Uğurluoğlu², Ayşenur Uğur¹, Sıdıka Fındık¹, Lema Tavlı¹

ÖZET

Nöroendokrin tümörler (NET) diffüz endokrin sistem hücrelerinden kaynaklanan heterojen bir grup tümöral lezyonlardır. En sık olarak gastrointestinal sistem ve akciğerlerde görülürler. Kadın genital sisteminin primer NET'leri oldukça nadirdir. Yaygın kullanılan bir sınıflamada endometriumun primer küçük hücreli nöroendokrin karsinomları (KHNEK), büyük hücreli nöroendokrin karsinomlarla (BHNEK) beraber kötü diferansiye nöroendokrin karsinomlar alt grubuna dahil edilmişlerdir. Endometriumun KHNEK'ları oldukça nadirdir ve endometriumun diğer epitelyal tümörleri ile birlikte bulunabilirler. Genellikle agresif bir seyir izledikleri için ilk tanı esnasında myometrial ve uterus dışı yayılımları sıktır. Bu yazıda postmenapozal kanama şikayetleri ile başvuran 70 yaşındaki bayan hastada, benign endometrial polip içinde tespit edilmiş, myometrium ve uterus dışı yayılım göstermeyen primer endometrial KHNEK olgusunu sunduk. Olgumuzda immunhistokimyasal olarak; tümör hücrelerinde Synaptofizin pozitif, Ki67 indeksi %80-90, mitoz oranı 10-15/10HPF idi ve nekroz mevcut değildi.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli karsinom, endometrial polip, nöroendokrin tümör, endometrium

Benign Endometrial Polyp and Primary Endometrial Small Cell Neuroendocrine Carcinoma Confined to the Polyp: A Rare Association

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NETs) are a heterogeneous group of tumoral lesions originating from diffuse endocrine system cells. They occur mostly in the gastrointestinal system and the lung. Primary NETs of the female reproductive tract are rare. In a widely used classification, primary small cell neuroendocrine carcinomas (SCNECs) and large cell neuroendocrine carcinomas (LCNECs) of the endometrium were included in a subgroup of poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. SCNECs of the endometrium are very rare and they are often combined with other epithelial neoplasms. Their myometrial and extrauterine invasions are common during the initial diagnosis due to their aggressive behaviors. In this article, we present a rare case of primary endometrial SCNEC detected within the benign endometrial polyp and without invasion of myometrium and extrauterine tissues in a 70-year-old female patient presenting with postmenopausal bleeding. Histopathologically, the tumor cells showed positive staining with Synaptophysin, the Ki-67 labeling index was 80-90%, the mitotic index was 15/10 per HPF and there was no necrosis and lymphovascular invasion. *J Clin Exp Invest* 2016; 7 (1): 106-109

Key words: Small cell carcinoma, endometrial polyp, neuroendocrine tumor, endometrium

GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler (NET) diffüz endokrin sistem hücrelerinden kaynaklanan heterojen bir grup tümöral lezyonlardır. NET'lerin insidansı 2/100000 olup tüm malignitelerin yaklaşık olarak %5'ini oluştururlar. Vücudun tüm bölgelerinde ortaya çıkabilirler ancak en sık olarak gastrointestinal sistem ve akciğerler tutulur [1]. Kadın genital sisteminin primer NET'leri oldukça az görülür. Tüm jinekolojik kanserlerin yak-

laşık %2'sini oluştururlar. En sık serviks ve overlerde gözlenirler [2].

NET'lerin isimlendirme ve sınıflamalarında bazı kavram karmaşaları ortaya çıkabilmektedir. Ancak, 1991 yılında akciğer NET'leri için belirlenen bir sınıflama jinekolojik NET'ler için de halihazırda kullanılmaktadır. Bu sınıflamada 4 kategori belirlenmiştir: Tipik karsinoid (TK), Atipik karsinoid (AK), Küçük hücreli nöroendokrin karsinom (KHNEK) ve Büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK). Bu sınıfla-

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Patoloji AD. Konya, Türkiye

² Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD. Konya, Türkiye

Correspondence: Pembe Oltulu,

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Patoloji AD. Konya, Türkiye Email: drpembe@yahoo.com

Received: 22.12.2015, Accepted: 11.01.2016

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2016, All rights reserved

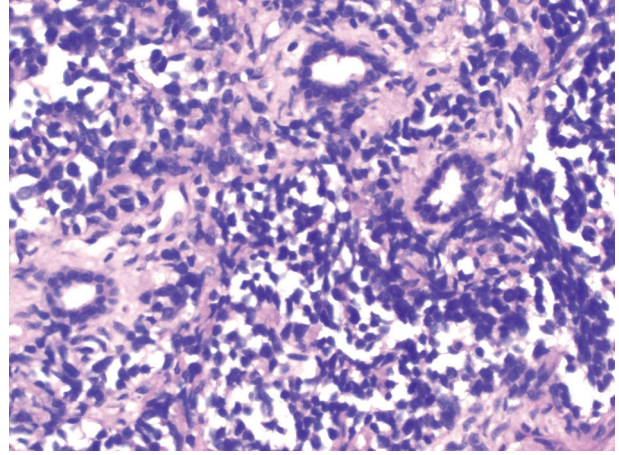
ma içinde yer alan TK ve AK iyi diferansiye nöroendokrin tümörler; KHNEK ve BHNEK kötü diferansiye nöroendokrin karsinom alt grubuna dahil edilmiştir [3]. Endometriumun KHNEK ve BHNEK'ları oldukça nadirdir ve tüm endometrial kanserlerin % 0,8'ini oluştururlar [4]. Endometrial KHNEK'lar endometriumun diğer epitelyal tümörleri ile özellikle endometrioid tipte endometrial karsinom ile birlikte bulunabilirler [2].

Olgumuz benign endometrial polip stromasında tespit edilen, myometrium ve uterus dışı yayılımı da bulunmayan bir primer endometrial KHNEK'dır. Hem bu nadir birliktelik hemde invazyon göstermemesi yönüyle ilginç bir olgu olduğu için, ağırlıklı olarak patolojik bulguları ile kısa bir literatür taraması eşliğinde sunuldu.

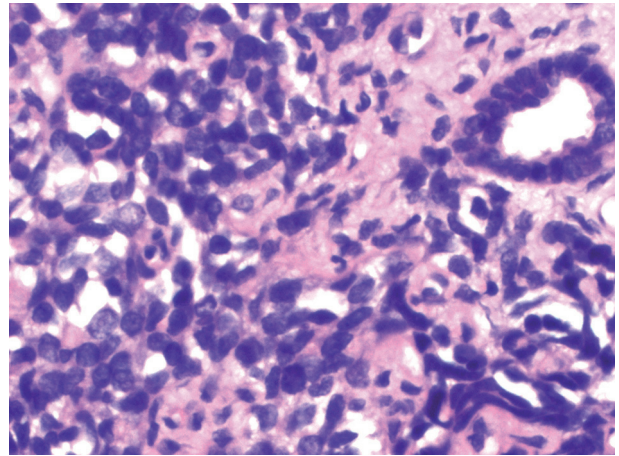
OLGU

72 yaşında bayan hasta yaklaşık bir yıldır devam eden postmenopozal kanama şikayeti ile kadın doğum kliniğine başvurdu. Özgeçmişinde bir özellik bulunmayan hastanın yapılan endometrial biopsisinin histopatolojik incelemesinde endometrial glandlar arasında stromada izlenen hiperkromatik küçük nükleuslu hücre kümeleri biopsinin küçük olması nedeniyle net olarak değerlendirilemeyip daha geniş çaplı bir inceleme önerildi. Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yapılan hastanın ameliyat materyalleri %10'luk formaldehit içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Materyalin makroskopik incelemesinde endometrial kavitede 1 cm çapında polipoid lezyon izlenmiş olup endometrium kalınlığı 0,5 cm olarak ölçüldü. Endometriumu sınırlı bu polipoid lezyon haricinde herhangi bir patoloji saptanmayan materyalde myometrium normal morfolojide izlendi. Polipoid lezyondan hazırlanan kesitlerin histopatolojik incelemesinde; atipi bulunmayan endometrial glandların arasında, stroma içinde kordonlar, trabeküller ve solid yuvalar oluşturan ve yer yer rozet benzeri yapılar içeren, stroma içerisinde infiltratif bir özellikte dağınık olarak yerleşmiş küçük yuvarlak hücrelerden meydana gelen tümöral lezyon izlendi (Resim 1,2). Endometrial tabaka postmenopozal özellikte olup ilave lezyon görülmedi. İmmunhistokimyasal uygulamada lezyon hücreleri nöroendokrin belirteçlerden kromograninle negatif, synaptofizinle pozitif reaksiyon verdi (Resim 3). Lezyonda Ki67 indeksi %80-90 olarak tespit edilirken 10-15/10HPF mitoz gözlemlendi (Resim 4,5). Nekroz tespit edilmedi. Lenfovasküler ve perinöral invazyon görülmedi. Bu bulgularla birlikte olgu küçük hücreli nöroendokrin karsinom ve endo-

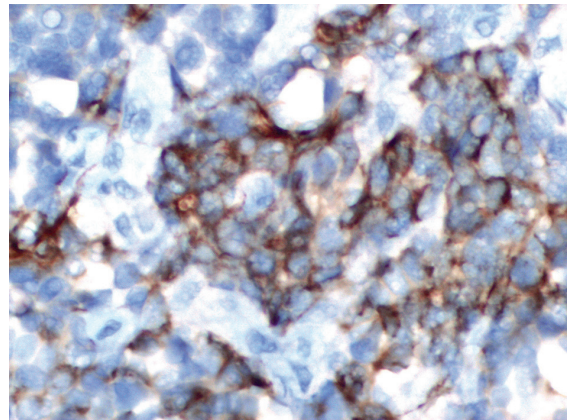
metrial polip birlikteliği olarak rapor edildi. Olguda ekstrasjenital başka bir odağa rastlanmadı.



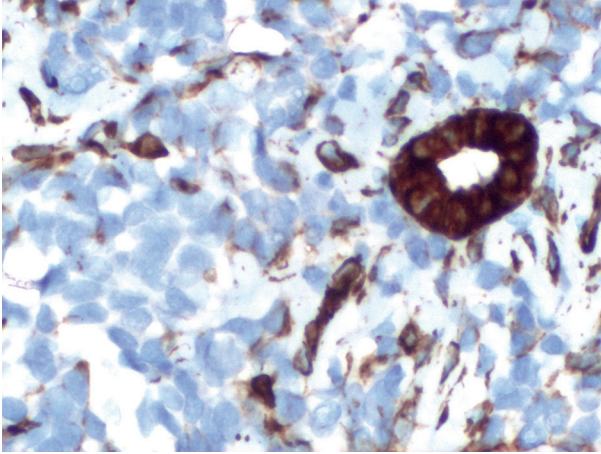
Resim 1. H&E, X100; Polip stromasında benign endometrial glandlar arasında küçük hiperkromatik nükleuslu tümöral hücre adaları görülüyor



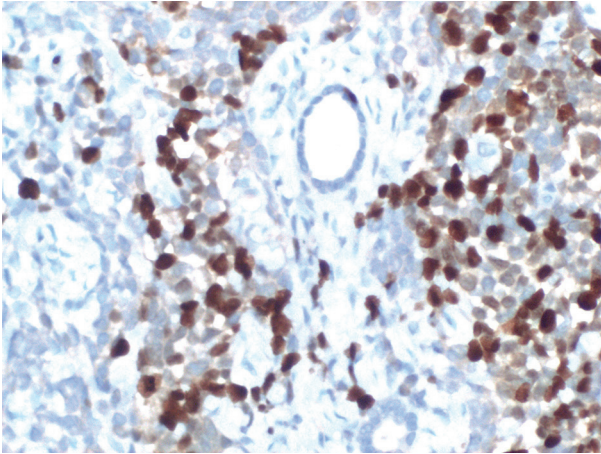
Resim 2. H&E, X400; Benign endometrial gland yanısıra stromada infiltrasyon oluşturan küçük hiperkromatik nükleuslu tümör hücreleri görülüyor



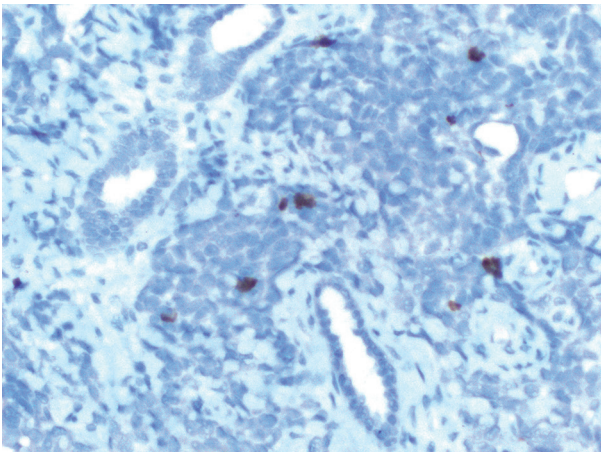
Resim 3. synaptofizin, X400; Tümör hücreleri synaptofizin ile pozitif stoplazmik boyanma göstermektedir



Resim 4. Vimentin, X400; Endometrial glandlar vimentin ile pozitif reaksiyon verirken, stromada izlenen tümör hücreleri reaksiyon vermemektedir



Resim 5. Ki 67, X200; Tümör hücrelerinin nükleuslarında Ki 67 ile yaklaşık % 80 oranında pozitif nükleer boyanma görülmektedir



Resim 6. PHH3, X200; Tümör hücrelerinde PHH3 nükleer boyaması ile mitotik figürler daha kolay bir şekilde tespit edilebilmektedir

TARTIŞMA

Kadın genital sisteminin primer NET'leri çeşitli biyolojik davranışlar ve farklı histopatolojik görünümlere sahip, nadiren ortaya çıkan heterojen bir grup tümöral lezyonlardır. Serviks ve over yerleşimi daha sık olup literatürde primer endometrial kökenli olanlar az sayıda bildirilmektedir [2,4]. Bu tümörlerin endometriumda nereden kaynaklandığı konusunda hala tartışmalar mevcuttur. Ancak birçok genital organda olduğu gibi endometrial dokuda da nöroendokrin hücrelerin varlığı gösterilmiştir ve endometriumdan kaynaklanan primer nöroendokrin karsinomların bu hücrelerden köken alabileceği söylenmektedir [4].

Sık olarak 60 yaş ve üzeri kadınlarda görülür. Endometriumun primer NE karsinomu vakalarından oluşan 16 olgudan oluşan bir seride hastaların ilk tanı anındaki ortalama yaşları 57,4 olarak rapor edilmiştir [4]. İlk klinik semptomlar bizim olgumuzda da olduğu gibi postmenapozal yada premenapozal düzensiz endometrial kanamadır [2,4].

1991 de yapılan ve endometrial NET'ler için halihazırda kullanılan sınıflamada belirtilen kötü diferansiye nöroendokrin karsinom sub grubunda yer alan endometrial KHNEK'lar oldukça agresif tümörlerdir. Genellikle myometriuma invaze olan yada endometrial kavite içine doğru büyüyen lezyonlar olarak gözlenebilirler. Vakaların %60'tan fazlasında ilk cerrahi sırasında uterus dışına yayılım mevcuttur. Sıklıkla abdomen, adneksler, vajina ve lenfatikler tutulur [3,4]. Tanı histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak konur. Nöroendokrin tümörlere özgü trabeküller, solid yuvalar ve palizatlanmalar yapmış küçük-orta boyuttaki hücreler immünohistokimyasal olarak nöronspesifik enolaz, kromogranin yada synaptofizin ile pozitiflik gösterir [1,2]. Mitoz, nekroz ve Ki67 oranı prognostik olarak önemli olduğundan değerlendirmeye mutlaka dahil edilir [1].

Endometrial NEK'ler endometriumun diğer bir epitelyal tümörüne eşlik edebilirler. Adenoskuamöz yada endometrioid tip endometrial karsinomlar en sık ikincil komponent olarak bildirilmiş olup, olguların %50-%80'i FİGO grade 1 yada FİGO grade 2 endometrioid tip endometrial karsinomlardır [2,4-6]. Karsinosarkom ve papiller seröz karsinom birlikteliklerinde bildirilmiştir [7,8]. Literatür taramamızda benign endometrial polip ve endometrial primer KHNEK birlikteliği tespit edilmedi. Ancak uterusu ait 5 polipoid nöroendokrin karsinomun bulunduğu bir raporda endometriuma sınırlı polipoid lezyon içinde tespit edilen KHNEK'lu iki olgunun bir tanesinde endometrial

karsinom odağı mevcuttur. Aynı makalede özellikle polipoid gelişimli, endometriuma sınırlı olgularda iyi prognoza işaret edilmektedir [9].

Ayrııcı tanıda endometriyumun az diferansiye karsinomları, solid komponenti baskın seröz karsinom yada özellikle endometrial karsinomla birlikte olan olgularda dediferansiye endometrial karsinom dik-kate alınmalıdır. KHNEK'in nükleer ve yapısal bazı özellikleri (uniformite, palizatlanma ve rozet yapıları, yuvalar ve trabeküler patern gibi) yanısıra epitelyal tümörlerde belirgin EMA ve Sitokeratin pozitifliği ve KHNEK'larda bazı nöroendokrin markırların pozitif reaksiyon vermesi gibi özellikler ayrııcı tanıda yardımcı olabilir [2,9,10].

Olgumuz 70 yaşında ve postmenapozal kanama şikayetleri ile başvurması ile literatürle uyumlu, endometriuma sınırlı, myometrial ve uterus dışı yayılım göstermemesi ile de literatür ile uyumsuzluk arzeden, benign endometrial polip içinde tespit edilmiş küçük hücreli primer endometrial nöroendokrin karsinom olgusudur. Ki67 indeksi %80-90, mitoz 10-15/10HPF olarak belirlenmiş, nekroz izlenmemiştir.

Sonuç olarak, endometriyumun primer küçük hücreli nöroendokrin karsinomları nadir tümörlerdir. Agresif tümörler olup uterus dışı yayılımları sıktır. Endometriyumun ikincil bir epitelyal tümörü yada epitelyal komponentli mikst tümörleri ile birlikte görülebilirler. Benign endometrial polip ile birlikteliğine rastlanmamıştır. Olgumuz; primer endometrial küçük hücreli nöroendokrin karsinom olup; uterus dışı ve myometrial yayılımı bulunmamasına ilaveten malign yada atipik epitelyal lezyon içermeyen benign endometrial polip stromasında tespit edilmesi dolayısıyla ilginç ve nadir bir olgu olarak sunuldu.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80:3-7.
2. Chun YK. Neuroendocrine Tumors of the Female Reproductive Tract: A Literature Review. *J Pathol Translational Med* 2015;49:450-461
3. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma: an ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529-553.
4. 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.
5. Koo YJ, Kim DY, Kim KR, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of six cases. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53:355-359.
6. Mulvany NJ, Allen DG. Combined large cell neuroendocrine and endometrioid carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:49-57.
7. Toptas T, Tasova-Yildirim G, Karaveli S, Simsek T. Malignant mixed Mullerian tumor with small cell neuroendocrine differentiation: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35:180-184.
8. Posligua L, Malpica A, Liu J, et al. Combined large cell neuroendocrine carcinoma and papillary serous carcinoma of the endometrium with pagetoid spread. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1821-1824.
9. Albores-Saavedra J, Martinez-Benitez B, & Luevano E. Small cell carcinomas and large cell neuroendocrine carcinomas of the endometrium and cervix: polypoid tumors and those arising in polyps may have a favorable prognosis. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:333-339.
10. Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, et al. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1316-1321.