

ENDOMETRİAL POLİP'DEN GELİŞEN ADENOSARKOM (RHABDOMYOSARKOM)

Dr. Evrim Erdemoğlu¹, Dr. İlker Günyeli¹, Dr. Mehmet Güney¹, Dr. Saba Kiremitci²,
Dr. Ayşe Sertçelik², Dr. Tamer Mungan¹

ÖZET

Amaç: Uterus'un adenosarkoması nadir gözlenen bir tümör olup, benign epitelyal ve malign stromal komponentlerden oluşur. Malign komponenti nadiren rhabdomyosarkom olabilir. Bu tümöre genellikle genç kadınlarda rastlanır. Adenosarkoma'lar düşük grade'li tümörlerdir, bununla birlikte lokal metastaza eğilimleri vardır. Bu tümör tipinde uzak metastaz ihtimali son derece nadirdir. Çalışmanın amacı endometrial polip üzerinde gelişen bir adenosarkom vakasını sunmak ve bu nadir tümörün klinik özellikleri ile tedavisini tartışmaktır.

Olgu Sunumu: Yirmi dört yaşında primipar hasta rekürren polip ile başvurdu. Polipler histereskopi ile rezeke edildi ve sırasıyla leiomyoma ve adenomyomatöz polip olarak tanı aldı. Son biyopsisi adenosarkoma olarak geldi. Hastaya laparotomi ile total abdominal histerektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi uygulandı. Adjuvan tedavi verilmedi. Hastanın 5 aylık takibinde nüksed izlenmedi.

Tartışma: Adenosarkoma'lar uterus ve serviksin nadir tümörüdür. Adenosarkoma'ların sarkomatöz komponenti nadiren rhabdomyosarkom olabilir. Özellikle genç bayanlarda ortaya çıkarlar. Adenosarkoma'nın bulgusu, anormal vajinal kanama ve vajene protuze olabilen polipoidal kitledir. Özellikle sarkomatöz aşırı büyüme ile myometrium'un %50'sini aşan derin invazyon varlığı, kötü prognoz ve artmış rekürrens ile ilişkilidir. Tekrarlayan servikal veya endometrial polipler veya myomatöz lezyonlardan biopsi alınmalı, ayrıncı tanıda rhabdomyosarkom olasılığı ekarte edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Adenosarkoma, rhabdomyosarkoma, histopatolojik analiz, immunohistokimyasal analiz.

ABSTRACT

Aim: Adenosarcoma of the uterus is a rare tumour, which includes benign and malignant stromal components. Malign component can rarely be a rhabdomyosarcoma. It is particularly encountered in young women. Adenosarcomas are low grade tumours however they have tendency to local metastasis. The possibility of distant metastasis is extremely rare. Aim of the study is to present a case of adenosarcoma developed on endometrial polyp, and to discuss the clinical features and therapy of this rare tumour.

Case Report: A 24 years old, primiparous patient had recurrent endometrial polyps. The polyps were resected by hysteroscopy and diagnosed as leiomyoma and adenomyomatous polyp respectively. The last specimen of hysteroscopic resection revealed adenosarcoma. The patient was undertaken to laparotomy, total abdominal hysterectomy, pelvic and paraaortic lymphadenectomy. No adjuvant treatment was given. She is followed up for 5 months without recurrence.

Discussion: Adenosarcomas are rare tumors of uterus and cervix. The sarcomatous component of adenosarcoma may seldomly be a rhabdomyosarcoma. They are particularly seen in young women. Symptoms of adenosarcoma are abnormal vaginal bleeding and protused polypoidal mass from cervical canal to vagina. Sarcomatous overgrowth involving of over 50% percent of myometrium are associated with poor prognosis and more recurrence rate. Recurrent cervical or endometrial polyps or myomatous lesions should be biopsied and the possibility of rhabdomyosarcoma should be excluded in the differential diagnosis.

Key words: Adenosarcoma, rhabdomyosarcoma, histopathological analysis, immunohistochemical analysis

Geliş tarihi: 21/04/2011

Kabul tarihi: 15/05/2011

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

İletişim: Dr. İlker Günyeli

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

Tel: 0246 211 92 33

Cep tel: 0532 671 23 23

e-mail: drilkergunyeli@yahoo.com

Giriş

Uterus'un adenosarkoması nadir gözlenen bir tümör olup, benign epitelyal ve malign stromal komponentlerden oluşan ve genellikle genç kadınlarda gözlenen bir tümördür. Bugüne kadar literatürde homolog elemanlar içeren yaklaşık 100 mülleriyan adenosarkoma rapor edilmiş iken, buna karşılık 15 heterolog eleman içeren servikal mülleriyan adenosarkoma bildirilmiştir (1). Adenosarkoma'lar genellikle düşük grade'li tümörler olmasına rağmen lokal metastaza eğilimleri vardır (2,3,4). Uzak metastaz ihtimali ise son derece nadirdir (4). Saf rbdomyosarkoma'lar ise genellikle embriyolojik tümörler olup embriyonel rbdomyosarkoma (Botryoid sarkoma) olarak bilinir. Daha çok 5 yaş altında vajina ya da serviks'den orjin alan tümörler olarak karşımıza çıkarlar. Erişkin kadınlarda ise çok nadir olup literatürde 60'dan az sayıda vaka bildirilmiştir. Bunlarda genellikle malign mikst mezenşimal tümör (MMMT) ya da bu vaka sunumundaki gibi adenosarkoma olgularıdır (5). Çalışmanın amacı nadir görülen bu tümörün klinik özelliklerini ve tedavisini bildirmektir.

OLGU SUNUMU

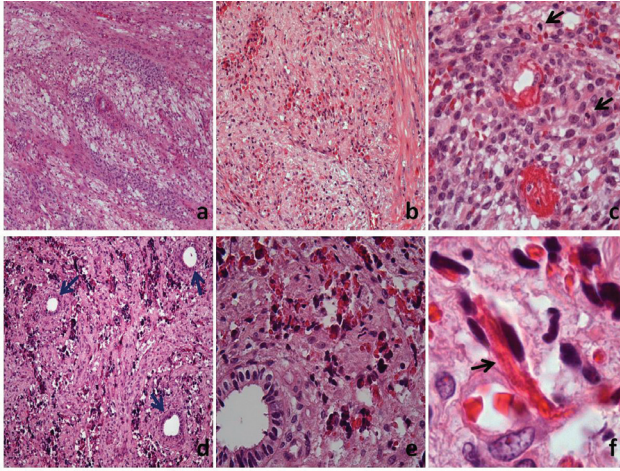
Klinik Prezantasyon

Yirmi dört yaşında, primipar (G1P1A0C3Y1) hasta, ilk olarak Kasım 2009 tedaviye dirençli vajinal akıntı, son 2 aydır olan şiddetli sekonder dismenore nedeniyle kliniğimize başvurdu. Yapılan ilk muayenesinde vajene doğmuş polipoidal kitle tespit edilerek kitleye eksizyon ve dilatasyon-küretaj (D&C) yapıldı. Patolojik inceleme sonucu leiomyoma olarak bildirildi. Nisan 2010' da kontrol histeroskopisi sırasında polip'in nüks ettiği izlendi. Hastaya tekrar histeroskopik polipektomi yapıldı. Polipektomi materyalinin patolojik incelemesi adenomyomatöz polip olarak rapor edildi. İki ay sonraki kontrolünde tekrar polip gözlenen hastaya yeniden histeroskopik polipektomi yapıldı ve patolojik incelemesi bu sefer "adenosarkom ile uyumlu" olarak raporlandı. Son yapılan polipektomiye ait patoloji preparatları başka bir merkeze konsülte edildi. Dış merkeze ait patoloji konsültasyon raporu ile polibin, sarkomatöz komponenti rbdomyosarkoma olan adenosarkoma olduğunu ortaya koydu. Hastanın fizik muayenesinde tek bulgu

obezite (BMI: 47.1 kg/m²) idi. Yapılan laboratuvar tahlillerinde hemoglobin 10,4 gr/dl olması dışında diğer laboratuvar analizleri normaldi. Hastanın preoperatif tüm abdominal ve toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) patoloji tespit edilemedi. Rutin pelvik sonografisinde uterus 74 mm, overler multikistik görünümde, endometrial kalınlık 18 mm idi. Laparotomi ile total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingoofektomi (BSO), pelvik ve paraaortik lenfadenektomi (PPLND) uygulandı. Operasyon spesmeni'nin patolojik incelemesinde tümörün myometrium iç 1/2'sine invaze olduğu, bilateral overler, parametrium ve lenf nodüllerinde tümör bulunmadığı belirlendi. Batın yıkama sıvısında da tümör izlenmedi. Serviks düzenli yapıda ve tümöre rastlanmadı, bu nedenle primeri endometrial olarak yorumlandı. Hasta FIGO 2009 Uterin adenosarkom kanser evrelemesine göre Evre 1B olarak değerlendirildi. Operasyon sonrasında hastaya radyoterapi, kemoterapi ve diğer adjuvan tedaviler uygulanmadı. Son olarak Mart 2011'de rutin postoperatif takibinde nüks saptanmadı.

Patoloji Bulguları

Dış merkeze konsülte edilen ikinci nüks polipektomi materyaline ait preparatların incelenmesinde kısmen normal endometriyal dokunun da bulunduğu örneklerde myometriyal kas demetleri arasında bifazik paternde tümöral gelişim izlenmiştir (Şekil 1). Tümör oval içsi nükleuslu, belirgin nükleollü ve sık mitoz gösteren atipik mezenkimal hücrelerin oluşturduğu malign stroma ve bu stroma içinde dağınık olarak yer alan benign görünümlü neoplastik tübüler bezlerden oluşmaktadır. Atipik mezenkimal hücrelerin bir kısmı belirgin nükleer irregülarite, hiperkromazi, uzantılı eozinofilik sitoplazma ve sitoplazmik çizgilenme - "cross striasyon" göstermektedir. Mitoz her 10 büyük büyütme alanında 7-8 kadar izlenmiştir. Mülleriyan epitel ile dōşeli benign bez yapılarının çevresinde manşon şeklinde stromal belirginlik saptanmıştır. Tümörün büyük kısmı sarkomatöz komponentten oluşmaktadır ve myometriyal kas demetleri arasında infiltratif gelişim göstermektedir. Rutin Hematoksilen-Eosin boyaları ile inceleme sonucu malign stromal komponentin rbdomyosarkom ile uyumlu olabileceği düşünülmüş, bunu ispat edebilmek ve diğer sarkom tiplerini ekarte edebilmek



Şekil 1–Bifazik paternde tümöral gelişim. Normal myometriyal kas demetleri arasına infiltrate malign stromal komponent (a,b). Oval-yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü mezenkimal tümör hücrelerinde artmış mitotik aktivite (c). Benign epitelyal komponent olan tübüler bezler (oklar) çevresinde hiperkromatik nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı atipik mezenkimal hücreler (d,e). Atipik mezenkimal hücrelerde rabdomyomatöz diferansiyasyonu gösteren sitoplazmik çizgilenme-“cros striasyon” (f). HE (Hematoxilen-Eozin); x100, x200, x400, x100, x400, x1000, sırayla.

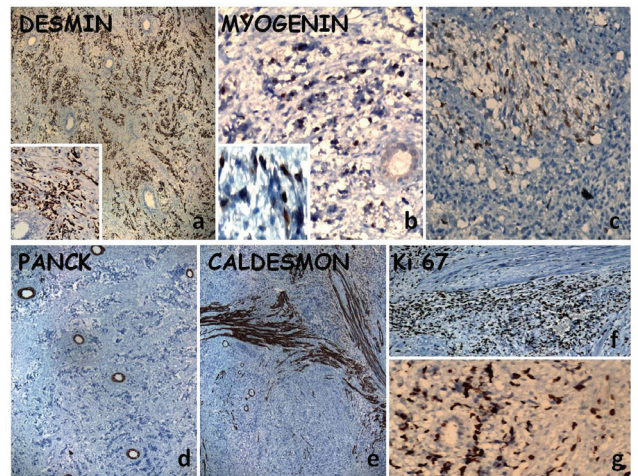
amaçlı immünohistokimyasal inceleme planlanmıştır. PANCK (cytokeratin), Caldesmon, Desmin, Myogenin, CD10, Ki67 antikorlarını içeren incelemede malign mezenkimal hücrelerin Desmin ve Myogenin ile diffüz spesifik boyanma gösterdiği belirlenmiştir. Ki67 ile tümörde çok yüksek (%95) proliferasyon indeksi saptanmıştır. PANCK ile tümörün benign epitelyal komponenti olan tübüler bezler pozitif boyanmış, CD10 ile bu bezler çevresinde ince bir bant şeklinde boyanma izlenmiştir. Caldesmon ile normal myometriyal kas lifleri ve damar duvarlarında boyanma izlenmiştir. Bu bulgularla mülleriyan adenosarkoma olduğu belirlenen tümörün aşırı büyüme gösteren sarkomatöz komponentinin rabdomyosarkom olduğu anlaşılmıştır.

TARTIŞMA

Adenosarkoma'lar özellikle üreme dönemindeki genç bayanlarda ortaya çıkan, nadir gözlenen uterin ve servikal bir kanser türüdür. Bir çalışmada, adenosarkomaların %87'si endometrium'dan, %4'ü myometriyumdan ve %9'u ise endoserviks'den orijin aldığı bildirilmiştir.

Hastaların çoğu anormal kanama ile gelmekte ve median yaş 58 olarak bildirilmektedir (4). Oysa bizim hastamız 24 yaşında idi. Bir başka çalışmada ise yine adenosarkomaların %71'inin endometriumdan, %15'inin overden, %12'sinin pelvis'den ve %2'sinin serviksten orijin aldığı bildirilmiştir (6). Bizim hastamızda da literatür ile uyumlu, histeroskopi sırasında tespit edilen endometrial orjinli bir tümör olan heterolog sarkoma mevcuttu. Çünkü patolojik spesimde serviks tamamen normal olarak izlendi.

Bir olgu sunumunda, bizim vakamız gibi heterolog elemanlar içeren rabdomyosarkoma ve benign kartilajlar içeren servikal polip şeklinde prezente olan genç bir kız bildirilmiştir. Bu çalışmada, adenosarkoma vakalarında en sık gözlenen semptomun anormal vajinal kanama ile servikal kanaldan protuze olan polipoidal kitle olduğu bildirilmektedir. Söz konusu yayında yapılan literatür taramasında hiçbir hastada bizim olgumuzda olduğu gibi adenosarkoma (sarkom kısmı rabdomyosarkom olan) birlikteliği gözlenmemiştir (1). Literatürde en sık bildirilen heterolog vakaların kırkırdak ve düz kas komponentlerinden oluştuğu bildirilmiştir (7,8,9). Oysa bizim vakamız farklı



Şekil 2–Sarkomatöz komponent Desmin ile kuvvetli sitoplazmik (a), Myogenin ile kuvvetli nükleer immünreaktivite (b,c) göstermiştir. PANCK benign epitelyal komponenti oluşturan tübüler bezleri (d), Caldesmon tümörün infiltrate ettiği normal myometriyal kas demetlerini ve zemindeki vasküler yapıları (e) boyamıştır. Tümör hücrelerinin tamamına yakını Ki67 pozitifdir (f,g). Streptavidin Biotin Peroksidaz; x40, x200, x200, x40, x200, x100, x200, sırayla.

olarak, sarkomatöz kısmı rabdomyosarkoma olan heterolog adenosarkoma ve vajene doğmuş polipoidal kitle şeklinde prezente olan bir olgu idi. Adenosarkomalar için bildirilen olumsuz prognostik faktörler; Sitolojik atipi, yüksek mitoz hızı, sarkomatöz aşırı gelişim, heterolog elemanların varlığı, derin myometrial invazyon, nekroz ve ekstrauterin yayılım olmasıdır. Özellikle sarkomatöz aşırı büyüme ile myometriyum'un %50'sini aşan derin invazyon varlığı kötü prognoz ve artmış rekürrens ile ilişkilidir (7,8). Bizim olgumuzda ekstrauterin yayılım ve nekroz yoktur, myometriyum'un %50'sini aşmayan yüzeysel myometrial invazyon izlenmiştir. Bu nedenle TAH+BSO ile tedavi yeterli görülmüş, ek adjuvan kemo-radyoterapiye gerek duyulmamıştır.

Adenosarkomalarda sarkomatöz komponentin tipinin belirlenmesi immünohistokimyasal inceleme eşliğinde yapılmalıdır. Farklı sarkom tipleri benzer histolojik görünüm oluşturabilmektedir. Rabdomyomatöz diferansiasyonun olumsuz bir prognostik parametre olması bu durumu daha da önemli kılmaktadır. Mikroskopik incelemede rutin H-E preparasyonda tümör hücre sitoplazmalarında "cros striasyon" görülmesi kuvvetle rabdomyomatöz diferansiasyonu düşündürmekle birlikte her zaman rastlanan bir bulgu değildir. İmmünohistokimyasal belirleyicilerden Desmin hem düz kas hem de çizgili kas orijini gösterir; leomyosarkom ile rabdomyosarkomun ayırımında yardımcı değildir. Rabdomyosarkom tanısı için Desmin pozitifliğinin Myogenin veya MyoD1 gibi çizgili kasa spesifik belirleyiciler ile teyid edilmesi şarttır. Nitekim bizim olgumuz tümör hücrelerinde net olarak seçilebilen "cros striasyon" bulgusu ve immünohistokimyasal olarak da Desmin ve Myogenin pozitifliğini bir arada göstermiştir. Bagga ve ark. da endometrial stromal orjinli benzer bir vaka da desmin ile şiddetli boyanma göstermişler ve servikal orjinli rabdomyosarkomlarda bu boyanmanın negatif olduğu belirtilmiştir. Bu da bizim vakamızın servikal değil endometrial orjinli olduğunu desteklemektedir (1,10).

Bu tümör tipinde günümüzde halen, optimal tedavi protokolü belirlenmemiştir. Ancak bunlarda uzun süreli takip esas olan ve dikkate alınması gereken bir olaydır. Bu tümör tipinin nadir olması, kesin tedavi yönergelerinin olmaması, ortalama 10 yılı bulan uzun süreli takip gerektirmesi nedeniyle bu duru-

mun, hasta ve yakınlarına detaylı olarak açıklanması gerekmektedir. Fertilitate arzusu yoksa ya da hastanın yaşayan en az 1 çocuğu varsa birçok otör tarafından uterus veya servikal orjinli adenosarkomalarda histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi (TAH + BSO) önerilmektedir. Fertilitate arzusu olan genç bayanlarda ise, over koruyucu cerrahi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte Sabini ve Amant'ın çalışmalarında, birçok düşük grade'li stromal sarkomalarda östrojen ve progesteron reseptör pozitifliğinin tespit edilmesi ve mülleriyan adenosarkoma'ların östrojene olası yanıtı sayesinde over prezervasyonunun sorgulanması gerektiği vurgulanmaktadır (11,12). Yüksek grade'li tümörlerde ise bu reseptörlerin pozitifliği beklenmemektedir.

Bu hastalara preoperatif olarak, ileride hastalısız döneminde fertilitate isteği olursa diye ovum donasyonu ve taşıyıcı annelik için yumurta dondurma bilgisi verilmelidir. Bu vakalarda TAH+BSO sonrası lokal rekürrens hızı %24-38 ve uzak metastaz şansı %5 olarak bildirilmiş ve rekürrenslerin 6 ay ile 9,5 yıl arasında gelişebileceği belirtilmiştir (4). Bir çalışma da sözkonusu hastalarda lenfovasküler ve derin myometrial invazyon olması ve bizim hastamızdaki gibi rabdomyosarkoma komponentinin olması kötü prognoz ve rekürrens lehine kabul edilmiş ancak istatistiksel anlam elde edilememiştir, bu nedenle dikkatli olunmalıdır (13).

Son zamanlarda meme kanseri olgularında artan tamoksifen kullanımının, endometrial polip, hiperplazi ve karsinoma yanısıra endometrial adenosarkoma ve pür rabdomyosarkoma lehine artışla da sonuçlanabileceğini ve dikkatli olunması gerektiğini bildiren olgu sunumları da bildirilmiştir (14,15).

Adenosarkoma ve rabdomyosarkoma hem ayrı hem birlikte olarak nadir görülen tümörlerdir. Özellikle genç bayanlarda, sık tekrarlayan servikal ya da vajene doğmuş endometrial polip ya da myomatöz lezyonlar varsa, bunlardan ilk başvuruda lezyonun tamamını içeren total biyopsi alınarak dikkatli histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler yapılması ve sarkoma olasılığının ekarte edilmesi gereklidir. Bu hastalığın optimal tedavisi ve prognozunu belirleyebilmek için benzer vakaların ve bu konu hakkındaki bilgilerin paylaşılması ve daha büyük vaka serileri elde edilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Bagga R, Keepanasseril A, Srinivasan R et al. Adenosarcoma of the uterine cervix with heterologous elements: a case report and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:669–675.
2. Gloor E. Mullerian adenosarcoma of the uterus. Clinico-pathologic report of five cases. *Am J Surg Pathol* 1979;3:203–209.
3. Fox H, Harilal KR, Youell A. Mullerian adenosarcoma of the uterine body: a report of nine cases. *Histopathology* 1979;3:167–180.
4. Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus; a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990;21(4):363–381.
5. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:485–490.
6. Verschraegen CF, Vasuratna A, Edwards C, et al. Clinicopathological analysis of mullerian adenosarcoma: the MD Anderson Cancer Center experience. *Oncol Rep* 1998;5:939–944.
7. Kerner H, Lichtig C. Mullerian adenosarcoma presenting as cervical polyps: a report of seven cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1993;81:655–659.
8. Jones MW, Lefkowitz M. Adenosarcoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:223–229.
9. Ramos P, Ruiz A, Carabias E, et al. Müllerian adenosarcoma of the cervix with heterologous elements: report of a case and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2002;84:161–166.
10. Manoharan M, Azmi MA, Soosay G, Mould T, Weekes AR. Mullerian adenosarcoma of uterine cervix: report of three cases and review of literature. *Gynecol Oncol* 2007;105:256–260.
11. Sabini G, Chumas JC, Mann WJ. Steroid hormone receptors in endometrial stromal sarcomas: a biochemical and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1992;97:381–386.
12. Amant F, Gabriel C, Moerman P, Vergote I. Immunohistochemical determination of hormone receptors in uterine adenosarcomas. *Gynecol Oncol* 2003;88:463–464.
13. Kaku T, Silverberg SG, Major FJ, et al. Adenosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1992;11:75–88.
14. Clement PB, Oliva E, Young RH. Mullerian adenosarcoma of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy: a report of six cases and a review of tamoxifen-associated endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:222–229.
15. Okada DH, Rowland JB, Petrovic LM. Uterine Pleomorphic Rhabdomyosarcoma in a Patient Receiving Tamoxifen Therapy. *Gynecologic Oncology* 1999;75:509–513.