

Current Approach to Endometrial Stromal Sarcoma

Endometrial Stromal Sarkomlara Güncel Yaklaşım

Varol Gülseren¹, Mustafa Kocaer¹, Muzaffer Sancı²,
Kemal Güngördük³

ÖZET

Endometrial stromal sarkomlar (ESS) tüm uterin malignitelerin %0,2-1'ini ve tüm uterin mezenkimal tümörlerin %10-21'ini oluşturur. Endometrial stromal tümörler son olarak 2014 yılında dünya sağlık örgütü sınıflandırma sistemine göre: benign formu endometrial stromal nodül (ESN); malign formları düşük dereceli (low grade; LG-ESS), yüksek dereceli (high grade; HG-ESS) ve farklılaşmamış stromal sarkom (undifferentiated; U-ESS) gruplarına ayrıldı. ESS'de (özellikle LG-ESS ve ESN) en sık görülen genetik anomaliler arasında çinko parmak genlerinde bulunan spesifik translokasyonlar t(7;17)(p15;q21) ve 7p kromozom delesyonu yer alır. LG-ESS yavaş ilerler ancak geç rekürrens nispeten yaygındır ve uzun süreli takip gerektirir. HG-ESS agresif seyirlidir. ESS tedavisinin temel taşı histerektomidir. ESS varlığında ooferektomi yapılmaktadır, çünkü ESS tipik olarak östrojen ve progesteron reseptörü eksprese eder ve overlerin korunması daha yüksek oranda nüks endişesi taşır.

Anahtar Kelimeler: Endometrial stromal sarkom, Hormonoterapi, Cerrahi tedavi.

ABSTRACT

Endometrial stromal sarcomas (ESS) constitute 0,2-1% of all uterine malignancies and 10-21% of all uterine mesenchymal tumors. Endometrial stromal tumors were recently classified according to the World Health Organization classification system in 2014: benign forms as endometrial stromal nodule (ESN); Malignant forms were divided into low grade (LG-ESS), high grade (HG-ESS) and undifferentiated (U-ESS) groups. Among the most common genetic anomalies in ESS (especially LG-ESS and ESN) are the specific translocations t(7;17)(p15;q21) in zinc finger genes and 7p chromosomal deletions. LG-ESS progresses slowly, but late recurrence is relatively common and requires long-term follow-up. HG-ESS is aggressive. The gold standard of ESS treatment is hysterectomy. Ooferectomy is performed in the presence of ESS because ESS typically expresses estrogen and progesterone receptors, and preservation of ovaries results in higher relapse.

Key Words: Endometrial stromal sarcoma, Hormonotherapy, Surgical treatment.

Geliş Tarihi: 11/05/2017

Kabul Tarihi: 18/12/2017

¹Tepecik E.A.H., Kadın Hastalıkları ve Doğum, İzmir, Türkiye

²Tepecik E.A.H., Jinekolojik Onkoloji, İzmir, Türkiye

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi E.A.H., Jinekolojik Onkoloji, Muğla, Türkiye

İletişim: Dr. Volkan Gülseren

Tepecik E.A.H., Kadın Hastalıkları ve Doğum, İzmir, Türkiye

Tel: 0532 331 25 87

E-posta: varol_erc@hotmail.com

Tablo 1 • Endometrial stromal sarkomun FIGO evreleme sistemi

Evreler	
Evre I	Uterusa sınırlı tümör
IA	≤5 cm
IB	>5 cm
Evre II	Pelvis yayılmış tümör
IIA	Adneksiyal tutulum
IIB	Ekstrauterin pelvik dokulara yayılmış tümör
Evre III	Abdominal dokulara invaze olan tümör
IIIA	Tek bölgede
IIIB	İki veya daha fazla bölgede
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu
Evre IV	
IVA	Mesane ve/veya rektum tutulumu
IVB	Uzak organ metastazı

(FIGO= Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu)

Giriş

Uterin sarkomlar nadir görülen tümörlerdir ve korpus uteri malign tümörlerinin %3-7'sini oluştururlar [1]. Uterin sarkomların en sık alt tipi leiomyosarkom ve ikinci sıklıkta görülen tipi endometrial stromal sarkomdur (ESS). ESS'ler tüm uterin malignitelerin %0,2-1'ini ve tüm uterin mezenkimal tümörlerin %10-21'ini oluşturur [2-6]. ESS tanımlaması ve sınıflandırılması ilk defa 1966 yılında Norris ve Taylor tarafından yapılmıştır [7]. Endometrial stromal tümörler son olarak 2014 yılında dünya sağlık örgütü sınıflandırma sistemine göre: benign formu endometrial stromal nodül (ESN); malign formları düşük dereceli (low grade; LG-ESS), yüksek dereceli (high grade; HG-ESS) ve farklılaşmamış stromal sarkom (undifferentiated; U-ESS) gruplarına ayrıldı [5,8]. ESS 2009 FIGO (uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu) evreleme sistemi tablo 1'de anlatıldı [6,9]. Hastalığın malign doğası nedeni ile temel tedavisi genellikle histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomidir.

Epidemioloji ve Etyoloji

ESS'nin görüldüğü ortalama yaş 50'dir [6]. LG-ESS genellikle perimenopozal yaşlarda (ortalama 39-42 yaş), HG-ESS daha ileri yaşlarda görülür (ortalama 61 yaş) [2,3]. ESS oluşma riskini arttıran faktörler obezite, diyabetes mellitus, tamoksifen kullanımı, eksojen östrojen maruziyeti, polikistik over sendromu ve erken yaşta menarşdır [2,6,9]. Özellikle karsinosarkom için sorumlu tutulan pelvik radyoterapi maruziyeti, ESS gelişimi içinde risk faktörüdür [10]. Doğum yapmış olmak ESS'ye karşı koruyucu faktördür.

Endometriozis üreme çağındaki kadınların %10'unda görülür [11]. Endometriozisin malign trans-

formasyon sıklığı %0,7-1,0 civarındadır [11]. Literatüre göre, endometriozis kaynaklı malign tümörlerin çoğu endometrioid adenokarsinom ve berrak hücreli tümörlerdir ancak ESS oluşumu son derece alışılmadık bir durumdur [11]. Endometriozis kaynaklı ESS'nin genellikle iyi prognoza sahip olduğu ve geç dönemde uzak organ metastazı yaptığı düşünülmektedir [11]. Endometriozis sonrası ESS gelişen 5 hasta ile yapılan çalışmada, hastaların %20'sinin 24 ay sonra pelvis nüks nedeni ile öldüğü bildirilmiştir [11]. Elli vaka sunumu incelendiğinde, %18 hastada nüks görüldüğü saptanmıştır [11].

Genetik ve Moleküler Biyoloji

ESS'de (özellikle LG-ESS ve ESN) en sık görülen genetik anomaliler arasında çinko parmak genlerinde bulunan spesifik translokasyonlar t(7;17)(p15;q21) ve 7p kromozom delesyonu yer alır [12,13]. LG-ESS'li hastalarda ilk tanımlanan kromozom anomalisi Sreekantiah ve arkadaşları tarafından 1991'de, metastatik hastalığı olan 58 yaşındaki olguda, t(7; 17)(p15; q21)'dur [14]. JAZF1/JJAZ1 (SUZ12) gen füzyonu yaklaşık %50 vakada saptandı [12,13]. Bazı olgularda JAZF1/PHF1 ve EPC1/PHF1, ESS ile ilişkili olarak tanımlanmıştır [6]. Bu kromozomal translokasyon, 7. kromozomdaki JAZF1 geninin 5' ucunun, SUZ12'nin 3' ucuyla kaynaştığı bir kimerik RNA ile sonuçlanır. Onbir farklı çalışmanın toplandığı bir derlemede JAZF1/SUZ12 füzyon transkripsiyonu ESN vakalarının %75'inde, LG-ESS vakalarının %45'inde, U-ESS vakalarının %14'ünde saptanmıştır [12]. Son zamanlarda, LG-ESS'de başka iki füzyon transkripti de tespit edildi; ZC3H7B-BCOR bir t(X; 22)'den, MBTD1-Cxorf67 ise t(X; 17)'den kaynaklıdır [9,13].

Tablo 2 • Endometrial stromal sarkomlarda görülen yaygın genetik değişiklikler.**LG-ESS**

t(7;17)(p15;q21) -> JAZF1 ve SUZ12(JJAZ1) genlerinin sırasıyla 7p15 ve 17q21'de füzyonu
 t(6;7)(p21;p15) -> JAZF1-PHF1 sırasıyla 7p15 ve 6p21'de füzyon geni,
 t(6;10)(p21;p11) -> PHF1-EPC1 sırasıyla 6p21 ve 10p11'de füzyon geni,
 t(1;6)(p34;p21) -> PHF1-MEAF6 sırasıyla 6p21 ve 1p34'te, füzyon geni
 t(X;22)(p11;q13) -> ZC3H7B-BCOR sırasıyla Xp11 ve 22q13'te, füzyon geni
 t(X;17)(p11.2;q21.33) -> MBTD1-CXorf67 sırasıyla Xp11.2 ve 17q21.33'te, füzyon geni

HG-ESS

t(10;17)(q22;p13) -> YWHAE-FAM22 (NUTM2AB) sırasıyla 10q22 and 17 p13'te, füzyon geni.

(HG-ESS=Yüksek derece endometrial stromal sarkom, LG-ESS=Yüksek derece endometrial stromal sarkom.)

Daha agresif klinik davranışa sahip HG-ESS tipine ait olgularda t(10; 17)(q22; p13) ekspresyonu görülmüştür [9,13]. Bu yeniden düzenlemeyle ortaya çıkan YWHAE-NUTM kimerik füzyonu tarif edilmiştir [9,13]. ESS'deki genetik değişiklikler tablo 2'de özetlendi [9].

ESN'de translokasyon varlığı, ESS'nin benign stromal proliferasyonun progresyonundan ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, pek çok U-ESS'de translokasyon gözlenmemesi, bu hastalığın her zaman ESS'nin malign progresyonuna bağlı olmayabileceğini, ancak belirgin patogenetik mekanizmayla en azından bazı olgularda meydana geldiğini düşündürmektedir.

Patoloji

ESS kesin tanısı histerektomi spesmeninin histopatolojik incelenmesi ile konulur [5]. ESN, mikroskopik olarak myometrial invazyon yapmadan iyi sınırlanmış kontura sahip çoğunlukla uterin kaviteye çıkıntı yapan polipoid yapılarıdır, ancak paralel parmak benzeri projeksiyonların (sayısı 3'den az ve <3 mm'den) komşu myometriuma invazyonu kabul edilebilir [15]. ESN lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) yapmaz, myometrial ve LVAİ olanlara LG-ESS tanısı konur [5,9]. Tümör hücreleri, proliferatif endometrial stromaya benzemekte ve minimal sitolojik atipi sergilemektedir. Mitotik aktivite genellikle düşüktür (<5 mitoz/10 büyütme alanı) fakat daha fazla mitoz varlığı tanıyı dışlamaz [5]. ESN'ler düz kas, iskelet kası ve seks kord stromal farklılaşma yanı sıra hiyalinasyon, kollajen plaklar, köpük makrofajlar ve kolesterol yarıkları gibi çeşitli ikincil yapıları içeren morfolojik varyasyonları gösterebilir [5]. Küretaj örneklerinde, ≥5 mm boyutlarındaki glandüler olmayan stromal fragmanların tanımlanması, altta yatan endometrial stromal tümörden şüphelendirmelidir. "Sınırlı infiltrasyona sahip ESS" olarak adlandırılan vakalar,

geleneksel ESN'lerde beklenenden daha fazla sayıda tümör infiltrasyonu göstermesine rağmen LG-ESS kadar infiltrasyon göstermezler. ESN'lerde immünohistokimyasal boyamada CD10 ve aktin pozitifdir, düz kas farklılaşması alanlarında desmin ve h-kaldesmon pozitifdir [15]. ESS için en duyarlı belirteç CD10 antijenidir [16].

LG-ESS'nin makroskopik görünümü genellikle miyometriyum ve parametrijel dokuda düzensiz sınırlı ve solucan şeklinde infiltrasyon ile birlikte submukozal veya intramural kitle şeklindedir [5,9]. LG-ESS, endometrium ve miyometriyum içinde çok sayıda, sıklıkla birleşebilen, bronz-sarı renkli, etli ve yumuşak nodüller oluşturabilir. Mikroskopik olarak, LG-ESS'de miyometriyum invazyonu ve sıklıkla LVAİ görülür [9]. LG-ESS hücreleri, düşük mitotik aktiviteye sahiptir (<5 mitoz/10 büyütme alanı). Nekroz olmaksızın proliferatif faz endometrial stromasına benzer ve belirgin nükleer atipi görülmez [5,9]. Immünohistokimyasal olarak LG-ESS tipik olarak CD10, vimentin, aktin, WT-1, östrojen reseptör (alfa izoform), androjen reseptör, progesteron reseptör pozitifdir [5,9].

Makroskopik görünümde, HG-ESS hafif bir myometrial invazyonla sınırlı polipoid intrakaviter yada intramural kitle şeklindedir [9]. Tümör alanları yaygın hemoraji ve nekroz alanları içerir [9]. Mikroskopik olarak tümör, az-orta derecede eozinofilik sitoplazmalı, irregüler nükleer kontürleri ve nükleolileri olan ve yuvarlaklardan ovale değişen veziküler nükleusu olan epiteloid hücrelerdir [9]. HG-ESS parmak veya dil benzeri görünümde, miyometrial ve vasküler invazyon yaparak eğrisel dışa dönük büyüme özelliğine sahiptir [5,9]. Belirgin mitotik aktiviteye sahiptir (>20-30 mitoz/10 büyütme alanı) [9]. Immünohistokimyasal olarak HG-ESS, tipik CD10, östrojen ve progesteron reseptörü negatiftir, ancak diffüz siklin D1 (>70 çekirdek) ve

Tablo 3 • Endometrial stromal sarkomun FIGO evreleme sistemi

ESN	LG-ESS	HG-ESS	U-ESS
Sınırdaki myometriyumun yeterli örnekleme	Düşük mitotik aktivite (<5 mitoz/10 büyütme alanı)	Belirgin mitotik aktivite (>20-30 mitoz/10 büyütme alanı)	Düz kas veya endometrial stromal diferansiyasyon kaybı
Tümörden komşu myometriyuma <3mm projeksiyon varlığı	Miyometriyum ve parametriyumda düzensiz sınırlı ve solucan şeklinde infiltrasyon	Hormon reseptörlerinin kaybı	Destruktif miyometriyal infiltrasyon, düzensiz büyüme paterni, yüksek derecede atipi
Myometriyuma projeksiyon sayısı <3	Nekroz ve nükleer atipi görülmez	Düz kas markerları negatif	Pozitif CD10 immünoaktivitesi
Lenfovasküler alan invazyonu olmaması	Lenfovasküler alan invazyonu pozitif CD10, vimentin, aktin, WT-1, östrojen reseptör (alfa izoform), androjen reseptör, progesteron reseptör pozitifdir	C-kit difüz pozitif; DOG1 negatif Siklin D1 difüz pozitif; EMA/Sitokeratin negatif negatif	Spesifik translokasyonların eksikliği

(CD10=Cluster of Differentiation 10; DOG1= Discovered On Gastrointestinal stromal tumors protein 1; EMA=Epitelyal membran antijeni; ESN=Endometrial stromal nodul; HG-ESS=Yüksek dereceli endometrial stromal sarkom; U-ESS=Andiferansiye endometrial stromal sarkom)

c-kit immünoaktivitesi vardır. Discovered on gastrointestinal stromal tumor protein 1 (DOG1) negatiftir [9].

Makroskopik olarak U-ESS, yaygın nekroz ve/veya hemoraji alanlarıyla ilişkili uterus duvarına infiltratif büyüme gösteren nispeten büyük tümör şeklinde izlenir [5,9]. Mikroskopik olarak tümör, proliferatif faz endometrium stromasına benzeyen LVAİ pozitif, dinamik bir mitotik aktiviteye sahip ve oldukça atipik belirsiz hücre fasiküllerinden oluşur [9]. ESS tanıları için anahar noktalar ve ayrımları tablo 3'de gösterilmiştir [9].

Klinik Bulgu

ESS'ler, başvuru sırasında asemptomatik olabilir. En sık bulgu postmenapozal veya atipik premenopozal vajinal kanama ve pelvik ağrıdır [2,3]. ESS, intramural veya intrakaviter değişken boyutlarda görülen polipoid tümör kitle şeklinde bulgu verebilir. Muayenede uterus normalden iri cesamette farkedilebilir. ESS'ler korpus uteride serviksden daha sık görülürler [15]. Genellikle yumuşak mural sarı tane şeklindedir ve çevresinde kistik alanlar içerir. Leiomyoma benzeyen sağlam beyaz fibrotik görünümde de olabilir. Nadiren üriner ve bağırsak obstrüksiyonuna neden olan kitle etkisi ile bulgu verebilir.

Görüntüleme

Görüntüleme yöntemleri ile uterin sarkomların kesin tanısı konulamaz. ESS'ler genellikle sonografide endometrial kitle şeklinde görülür. Sonografide görülen bulgular 4 tiptir, diffüz myometrial kalınlaşma, merkezi kaviter kitle, mural kitle ve myometriyumdan endometrial boşluğa çıkıntı yapan polipoid kitle şeklindedir [2]. Heterojen, hipoeoik ve septalı kistik kısmen nodüler,

pürüzsüz veya düzensiz kenarlı görünümde olabilir [2]. Renkli doppler sonografide, santral veya periferik vaskülariteye sahip ve düşük direnç indeksi bulguları saptanabilir [2].

Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) yönteminde, ESS sıklıkla polipoidal endometrial kitle, T1'de heterojen isointense ve T2 görüntülerde hiperintens görülür. LG-ESS, T2 görüntülerde yaygın nekroz ve periferik hipointens halkaya benzer görünümünde bulunabilirler [2,10]. T1 veya T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğunda ve heterojen sinyal veren sınırları net ve infiltratif özelliktedir [10]. Lenf nodu metastazı nadirdir [10]. ESS'ler (özellikle LG-ESS) lenfatik ve vasküler invazyon boyunca, difüzyon ağırlıklı görüntülerde solucanlar ile dolu bir kitleden solucan görünümünde nodüler uzantılara benzeyen görünüme neden olabilir [10]. U-ESS, T1 ve T2 görüntülerde iyi tanımlanabilen veya difüz infiltratif olabilen, daha sık miyometriyum tutulumuna sahip hacimli polipoid kitle görünümünde heterojen sinyal intensitesinde sunulabilir [2]. U-ESS sıklıkla kanamalı, nekroze görünümde ve vasküler ve lenfatik invazyon gösterir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) difüzyon katsayı değerlerinin sinyal yoğunluğunun artması maligniteden kaynaklanmaktadır. ESS tiplerinin görüntüleme yöntemlerinde farklı bulguları tablo 4'de verildi.

ESS sıklıkla pozitron emisyon tomografide yoğun şekilde 18 florodeoksi glikoz tutulumu gösterir [19]. Tanı anında ESS'ye uzak organ metastazı eşlik edebilir, bu nedenle göğüs ve abdomen preoperatif görüntülenmelidir.

Tablo 4 • Endometrial stromal sarkomun FIGO evreleme sistemi

	LG-ESS	HG-ESS ve U-ESS
Ultrasound	Dört patern: Diffüz myometrial kalınlaşma, merkezi kaviter kitle, mural kitle, polipoid kitle	Nekroze heterojen görünüm
Magnetik Resonans görüntüleme T1	Heterojen izointens polipoidal / intramyometrial kitle	Heterojen hipointens kitle, kanama görülebilir
Magnetik Resonans görüntüleme T2	Heterojen hiperintens polipoidal kitle. Miyometriyum sınırına nüfuz eden, solucan benzeri nodüler uzantılar	Myometrial tutulumu olan kanamalı ve nekroz içeren hiperintens kitle
Difüzyon Ağırlıklı Magnetik Resonans görüntüleme	Yüksek sinyal ve düşük difüzyon katsayı değerleri	Yüksek sinyal ve düşük difüzyon katsayı değerleri
Kontrastlı Magnetik Resonans görüntüleme	Heterojen ve ılımlı görünüm	Normal myometriyumdan daha yoğun içerikte heterojen görünüm

(LG-ESS=Düşük dereceli-Endometrial Stromal Sarkom , HG-ESS=Yüksek dereceli-Endometrial Stromal Sarkom, U-ESS=Farklılaşmamış Stromal Sarkom)

Prognoz

ESS hastalarının yaklaşık %60'ı evre I'de ve %20'si evre IV'de tanı alır [3,6]. LG-ESS yavaş ilerler ancak geç rekürrens nispeten yaygındır ve uzun süreli takip gerektirir [6]. Aksine, HG-ESS ve U-ESS saldırgan klinik seyir gösterir [16]. On yıllık sağkalım oranı LG-ESS'de %65-76 oranında iken, U-ESS'de kötü prognoza sahiptir [17]. Evre I-II ESS hastalarının 5 yıllık sağkalım oranı %90 ve evre III-IV için %50 olarak saptanmıştır [18]. Nüks için ortalama süre 65 aydır [3,9]. LG-ESS'de 10 ve 20 yıllık nüks oranı sırası ile %14 ve %60'dır [4,18]. En sık nüks bölgesi pelvis, abdomen ve akciğerdir [4,16]. Ekstrauterin pelvik yayılımın en sık görülen yeri overdir [9]. LG-ESS'in ekstrauterin pelvik yayılımı sıklıkla endometriyozis ile ilişkilidir [9].

HG-ESS'nin doğal seyri, prognostik faktörleri ve optimal tedavisi hakkında çok az şey bilinmektedir. HG-ESS genellikle ileri evrede (FIGO II-IV) tanı alır ve genellikle ilk cerrahiden birkaç yıl sonra nüks eder [9]. Ortalama hastalısız ve toplam sağkalım sırasıyla 7-11 ay ve 11-23 ay arasında değişmektedir [9]. HG-ESS hastalarının yaklaşık %75'inde 5 cm'den daha büyük bir tümör vardır [9]. Hastaların üçte ikisinde myometrial invazyon ve %18,7'sinde servikal invazyon (en kötü prognoz) görüldü [9]. Evre IA ve IB için 5 yıllık toplam sağkalım oranları sırasıyla %51,4 ve %43,5'tir [9].

Tedavi

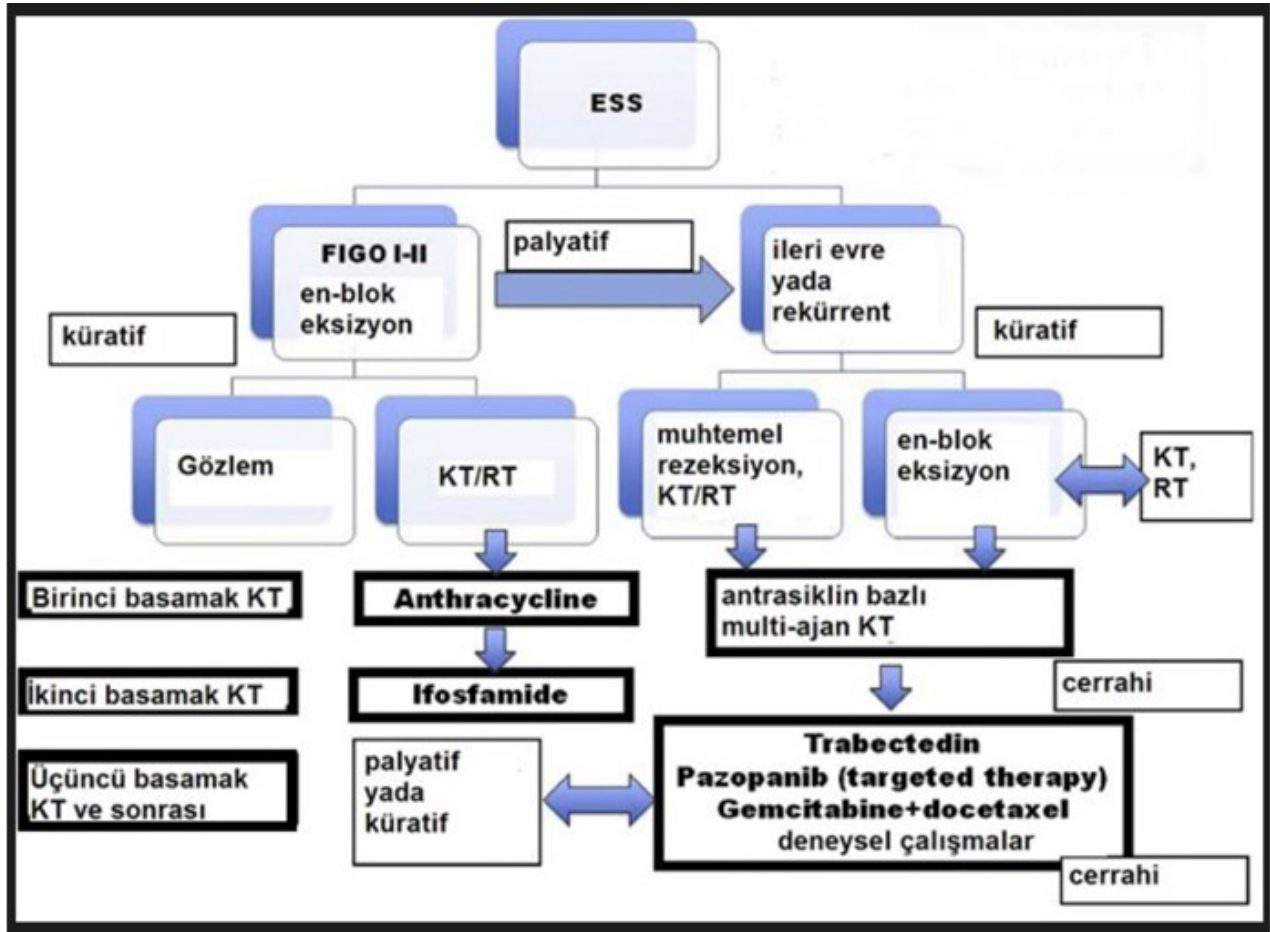
A) Primer tedavi

ESS tedavisinin temeli histerektomidir [6,9]. Preoperatif dönemde ESS'nin görüntüleme yöntemleri ile teşhisi zordur ve genellikle myom ön tanısı ile cerrahi reze-

ksiyon yapılır. Morselatör kullanımının, prognozu olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir. Morselasyon işlemi uygulanan hastalarda abdominopelvik rekürrens daha sık görülmesine rağmen, histerektomi veya morselasyon uygulanan hastalar arasında 5 yıllık toplam sağkalım oranlarının benzer olduğu saptandı (P=0,9) [6].

ESS tipik olarak östrojen ve progesteron reseptörü eksprese ettiği için işleme ooferektomi eklenmelidir. Overlerin korunması yüksek oranda nüks endişesi taşır. Hormon replasman tedavisi, tümörün hormon reseptörü taşıdığı için kontrendikedir [9]. Özellikle genç premenopozal kadınlarda overlerin korunması yaşam kalitesini etkileyen önemli bir faktördür. Önceki düşüncenin aksine, overleri yerinde bırakılan olguların incelendiği çalışmalarda sağkalım sonuçlarının kötüleşmediği görüldü [6].

ESS'da lenfadenektomi işlemi hakkında net bir konsensus yoktur. Lenf nodu tutulumu, hastalığın ileri evrede (evre IIIC) olduğunu gösterir. LG-ESS'de lenf nodu metastazı yaklaşık olarak %7-9,9 oranında görülür [6,9]. Ekstrauterin hastalığı bulunan veya palpabl lenf nodları olan hastalarda bu oran %19 civarındadır [6]. LG-ESS'de sistematik lenfadenektomi işleminin terapötik faydasının olmadığı, hastalısız veya toplam sağkalımı iyileştirmediği gösterilmiştir [6,9]. Yeterli prospektif çalışma olmamasına rağmen, lenf nodları preoperatif görüntüleme patolojik geniş görünümde değilse lenfadenektomi işleminin endike olmadığı sonucuna varılabilir. HG-ESS'de evrenin önemli bir prognostik faktör olması nedeniyle pelvik ve/veya para-aortik lenf nodu metastazı kötü prognoz ile ilişkilidir



Şekil 1 • Endometrial stromal sarkom tedavisinin akış şeması.

(ESS=Endometrial stromal sarkom, FIGO=Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu, KT=Kemoterapi, RT=Radyoterapi.)

[9]. Lenfadenektomi işleminin prognozu iyileştirdiğini gösteren veri yoktur [9]. ESS tedavi şeması figür 1'de verildi [9].

B) Kemoterapi ve Radyoterapi

ESS tipik olarak uzak bölgelere nüks eder ve adjuvan pelvik radyoterapi sağkalımı etkilemez. Palyatif radyoterapi, rekürren ESS varlığında lokal hastalık belirtileri yaşam kalitesini etkilerse kullanılabilir. HG-ESS evre I-II hastaları ile yapılan çalışmada, adjuvan pelvik radyoterapinin hastaliksız ve toplam sağkalımı iyileştirmede sonucuna varıldı [19]. Ancak tedavinin lokal rejyonel nüksü ılımlı oranda azalttığı gösterildi [6].

ESS'nin kemoterapiye yanıtı hakkındaki veriler, HG-ESS ve LG-ESS'nin birlikte değerlendirildiği dönemde yapılan çalışmalardan oluştuğu için kısıtlıdır. Kemoterapi genellikle, rekürren veya ileri evre non-LG-ESS ve hormona yanıtız ESS vakalarında kullanılır. HG-ESS hastalığının viseral organlarda tekrarlama riskinin yüksek olması nedeni ile adjuvan kemoterapi

kullanılması mantıklıdır. Kemoterapi, diğer yumuşak doku sarkomlarında kullanılan antrasiklinler, dakarbazin, vinorelbin, gemsitabin, dosetaksel ve temozolomid gibi bileşikler içerir. Bu sitotoksik ilaçlar tek başlarına veya ikili olarak uygulanır. İleri evre ESS hastalarının, doksorubisin ± dakarbazin kombinasyonuna yanıt oranı %73 civarındadır [6]. Kemoterapiye cevap oranının düşük olması nedeni ile, kemoterapi genellikle hormonal tedaviye yanıtız kalınan durumlarda reçete edilmektedir.

C) Hormonoterapi ve Hedef tedavi

ESS'de hormon reseptör pozitifliği, bazı çalışmalarda %100'e varan yüksek oranlarda görüldüğü saptandı. Bu durum hormonal tedavilerin hem erken evre hastalıkta adjuvan terapi için hem de ilerlemiş hastalıkta kullanılmasını olumlu yönde teşvik etmiştir [6,16]. Primer Primer ESS'de progesteron reseptör A baskın izoform iken rekürren tümörlerde progesteron reseptör B ekspresyonu baskındır. Hormonoterapi progesteron,

gonadotropin salıcı hormon (GnRH) analogları ve aromataz inhibitörlerini (letrozol) içerir [4].

Evre III-IV ESS hastalarında, adjuvan hormonoterapi alanlarda ve almayanlarda nüks oranı sırasıyla %20 ve %75'dir [6]. Adjuvan progesterin tedavisi ile nüks oranlarının %67'den %31'e düştüğü raporlandı [6]. Ancak adjuvan tedavi verilen ve verilmeyen hastaların sağkalım oranlarının farklı olmadığı saptandı [6]. Uzun süreli yüksek doz progesterin tedavisinin yan etkileri arasında kilo alma, ciddi depresyon ve tromboembolik komplikasyonlar vardır [16]. Aromataz inhibitörlerinin etkisi değerlendirildiğinde %20-60 kısmi yanıt, %7-40 tam yanıt alındığı ve %20-40 oranında stabil seyrettiği gösterildi [4,9]. Letrozol kullanımına bağlı myalji, artralji ve sıcak basması gibi yan etkiler görülebilir. Hormonal terapilerin genel olarak iyi tolere edildiği göz önüne alındığında, iyi bir seçenek olarak görünmektedir. Ancak, optimal doz, rejim ve tedavinin süresi konusunda görüş birliği yoktur. Sağlam veriler olmamasına rağmen bazı uzmanlar 2 yıllık tedavi süresini yeterli görsede, bazıları tedavinin hayat boyu olması gerektiğine inanır. Fertilite koruyucu hormonoterapi şuan deneysel bir tedavidir ve 4 olgu sunumu ile sınırlıdır [6]. Bunlardan ikisi gebe kalmış, biri ise tümörün transperitoneal yayılımına maruz kalmıştır [6].

İmmünohistokimyasal ekspresyon olan bölgeleri hedefleyen tedaviler ESS'de; c-Kit, c-abl, platelet türetilmiş büyüme faktörü reseptörü ve epidermal büyüme faktörü reseptörüdür ve olgu sunumları ile sınırlıdır [16]. Tirozin kinaz inhibitörlerinin potansiyel hedeflerini araştıran en geniş seride, c-Kit, platelet türetilmiş büyüme faktörü reseptörü ve epidermal büyüme faktörü reseptörü için immünohistokimyasal veya moleküler değişiklikler ESS'lerin sırasıyla %2, %34,6 ve %11,5'inde, non-LG-EES'lerin sırasıyla %7,7, %38,5 ve %7,7'sinde gösterildi [16].

D) Nüks Tedavisi

Erken evre ESS varlığında bile rekürrens sık gözlenir. Uzak metastaz rezeksiyonu da dahil olmak üzere sekonder ve üçüncül sitoredüktif işlemler kabul edilebilir tedavi seçenekleridir. Ameliyatlar arası süre, hormonoterapi eklenmesiyle uzatılabilir. Tekrarlayan LG-ESS'li hastalara komplet cerrahi rezeksiyon ve adjuvan tedavi başarıyla uyulanmış ve bu hastaların uzun süreli sağkalım gösterdiği raporlandı [9,18]. Nüks gelişmiş rezeke edilemeyen ESS'li kadınlar için palyatif amaçla sistemik hormonal tedavi önerilir. Hastalık östrojene dirençli hale gelirse, kemoterapiyle tedavi edilebilir ancak prognozu daha kötüdür [18,20].

Nüks gelişen ESS hastalarına tedavide hormonoterapi verilen çalışmada, olguların %23'ü hastalığın ilerlemesine bağlı öldü ve %7,7 hastalık progresyon-

gösterdi ama hastaların hayatta olduğu ve %61,6 vaka progresyonun olmadığı raporlandı [18]. Birincil hormonoterapi alanlarda ortalama sağkalım süresi 4,0 yıl iken ikincil hormonoterapi alanlarda 3,0 yıl olarak bulundu [18].

E) Fertilite Koruyucu Tedavi

LG-ESS, hormona duyarlı, nadir bir malignite olup genellikle geç nüksleme eğilimindedir; buna karşın HG-ESS agresif klinik seyir ile karakterizedir. LG-ESS'nin başlıca tedavisi histerektomi ve bilateral salpingo-oofektomidir [3]. Gelecekte çocuk sahibi olmak isteyen genç hastalar için doğurganlıklarını korumak mümkün müdür ve hangi hastalarda bu seçenek düşünülmelidir? Fertilite koruyucu cerrahi düşünülebilecek grubun özellikleri; (1) 40 yaşından küçük; (2) fertiliteyi korumak için güçlü arzusu olan; (3) doğum yapabilme kabiliyeti olan; (4) tümör regresyonundan hemen sonra gebe kalabilme durumu; (5) patolojik olarak teyit edilen LG-ESS; (6) evre 2009 FIGO IA veya seçilmiş IB ile sınırlı; (7) iyi uyumlu; (8) yüksek doz progesterin veya diğer hormon tedavileri için kontrendikasyon bulunmamalıdır [9].

Fertilite koruyucu prosedür ile tedavi edilen LG-ESS hastaları hakkında çok az çalışma vardır ve çelişkili sonuçlar ortaya saptanmıştır. Koskas M ve ark. tarafından yayınlanan vaka sunumunda, 34 yaşındaki olguya histeroskopik olarak tümör rezeksiyonu sonrası gebelik elde edildiği fakat postpartum dönemde ciddi periton rekürrensi meydana geldiği görüldü [21]. Onaltı yaşındaki nulligravid ergen bir LG-ESS hastasına lokal rezeksiyon ve uterin rekonstrüksiyon işleminin yapıldığını bildiren olgu sunumunda, hastaya yüksek doz günlük megestrol asetat tedavisi verilerek ve 8 yıllık hastaliksiz sağkalım sonrası gebelik meydana geldiği belirtilmiştir [22]. Postpartum dönemde nüks gelişmediği görülmüştür [22]. Nullipar 5 hasta ile yapılan çalışmada fertilite koruyucu cerrahi ve hormonoterapi ile %60 (3/5) hasta nüks gelişmeden çocuk sahibi olduğu bildirilmiştir [23]. LG-ESS'nin lokal rezeksiyonunun güvenli bir prosedür olarak görülür. Eğer tümörün cerrahi sınırı net olarak negatif ise miyomektomi ile tümörün çıkarılması yeterlidir [23]. Cerrahi sınır hakkında net bilgi sahibi olunamayan vakalar nüks açısından yüksek risk altındadır [23]. Bu hastalara, doğumdan sonra histerektomi ve bilateral oofektomi işlemi uygulanarak kısa aralıklarla uzun süreli takip yapılmalıdır. Evre I LG-ESS tanılı ve çocuk sahibi olmak isteyen hastalarla yapılan çalışmada, hastaların %62,5'i bebek sahibi olduğu belirtildi [3]. Hastaların %88,2'sine hormonoterapi verilmiş ve nüks gelişme oranı %58,8 ve ortalama hastaliksiz sağkalım süresi 17,9 ay olarak saptandı [3]. Evre IA hastalarda nüks görülmedi ancak evre IB hastaların %90,9'unda nüks meydana geldiği raporlandı [3].

LG-ESS steroid reseptör pozitif tümör tipidir, fertilité koruyucu cerrahi işlemi uygulanan hastalara, hastalığın nüksünü önlemek için hormonal tedavi vermek mantıklıdır. Tedavi süresi hakkında fikir birliği yoktur. Uzun süreli (ortalama 64 ay) medroksiprogesteron asetat tedavisi alanlarda nüks ihtimalinin daha kısa olduğu bildirilmiş olsada yan etkileri nedeni ile cerrahi sınırı negatif olan hastalarda kısa süreli (6 ay) tedavi verilebilir [23]. Progestinlerin yan etkileri ve iyi tolere edilememesi nedeniyle aromataz inhibitörleri ve gonadotropin salıcı hormon analogları gibi diğer hormonal tedaviler tercih edilebilir.

Kaynaklar

1. Oláh KS, Gee H, Blunt S, Dunn JA, Kelly K and Chan KK. Retrospective analysis of 318 cases of uterine sarcomas. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1095-1099.
2. Adiga CP, Gyanchandani M, Goolahally LN, Itagi RM, Kalenahalli KV. Endometrial stromal sarcoma: An aggressive uterine malignancy. *Radiology Case*. 2016 Sep; 10(9):35-43.
3. Xie W, Cao D, Yang J, Jiang X, Shen K, Pan L, Huang H, Lang J, You Y and Chen J. Fertility-sparing surgery for patients with low-grade endometrial stromal sarcoma. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 6), pp: 10602-10608.
4. Yamaguchi M, Erdenebaatar C, Saito F, Motohara T, Miyahara Y, Tashiro H and Katabuchi H. Long-Term Outcome of Aromatase Inhibitor Therapy With Letrozole in Patients With Advanced Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25: 1645&1651.
5. Ali RH, Rouzbahman M. Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification. *J Clin Pathol* 2015;68:325-332.
6. Amant F, Floquet A, Friedlander M, Kristensen G, Mahner S, Nam E, Powell M, Ray-Coquard I, Siddiqui F, Sykes P, Westermann A and Seddon B. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Endometrial Stromal Sarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24: S67-72.
7. Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer*. 1966;19:755-766.
8. Oliva E, Carcangiu ML, Carinelli SG, et al. Mesenchymal Tumors of the Uterus. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2014. 135-147.
9. Horng H, Wen K, Wang P, Chen Y, Yen M, Ng H. Uterine sarcoma Part II Uterine endometrial stromal sarcoma: The TAG systematic review. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 55 (2016) s472-479.
10. Barral M, Place V, Dautry R, Bendavid S, Cornelis F, Foucher R, Guerrache Y and Soyer P. Magnetic resonance imaging features of uterine sarcoma and mimickers. *Abdom Radiol* (2017).
11. Lan C, Huang X, Lin S, Cai M and Liu J. Endometrial Stromal Sarcoma Arising from Endometriosis: A Clinicopathological Study and Literature Review. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74:288-297.
12. Andelko Hrzenjak. JAZF1/SUZ12 gene fusion in endometrial stromal sarcomas. *Hrzenjak Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:15.
13. Micci F, Gorunova L, Agostini A, Johannessen L, Brunetti M, Davidson B, Heim S, and Panagopoulos I. Cytogenetic and Molecular Profile of Endometrial Stromal Sarcoma. *Genes, Chromosomes & Cancer* (2016); 55: 834-846.
14. Sreekantaiah C, Li FP, Weidner N, Sandberg AA. An endometrial stromal sarcoma with clonal cytogenetic abnormalities. *Cancer Genet Cytogenet*. 1991;55:163-6.
15. Marisa R Nucci. Practical issues related to uterine pathology: endometrial stromal tumors. *Modern Pathology* (2016) 29, S92-S103.
16. Serkies K, Pawlowska E and Jassem J. Systemic therapy for endometrial stromal sarcomas: current treatment options. *Ginekologia Polska* 2016; 87, 8: 594-597.
17. Chew I, Oliva E. Endometrial Stromal Sarcomas. *Adv Anat Pathol* 2010; 17(2):113-20.
18. Thanopoulou E, Aleksic A, Thway K, Khabra K and Judson I. Hormonal treatments in metastatic endometrial stromal sarcomas: the 10-year experience of the sarcoma unit of Royal Marsden Hospital. *Clinical Sarcoma Research* (2015) 5:8.
19. Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas Stages I and II: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44:808e18.
20. Thanopoulou E, Judson I. Hormonal therapy in gynecological sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12:885-94.

21. Koskas M, Morice P, Yazbeck C, Duvillard P, Walker F and Madelenat P. Conservative management of low-grade endometrial stromal sarcoma followed by pregnancy and severe recurrence. *Anticancer Res* 2009; 29: 4147-4150.
22. Delaney AA, Gubbels AL, Remmenga S, Tomich P and Molpus K. Successful pregnancy after fertility-sparing local resection and uterine reconstruction for low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2012; 20: 486-489.
23. Jin Y, Li Y, Deng CY, Tian QJ, Chen H, Pan LY. Fertility-sparing treatment of low-grade endometrial stromal sarcoma. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(4):5818-5821.

