

## Villoglandüler Adenokarsinoma: Diagnostik İkilem

<sup>1</sup>Ayşe GÜRBÜZ\*, <sup>2</sup>Berna HALİLOĞLU\*\*, <sup>1</sup>Ateş KARATEKE\*, <sup>3</sup>Canan KABACA\*, <sup>4</sup>Gözde KIR

<sup>1</sup>Doç.Dr, <sup>2</sup>Öğretim görevlisi, <sup>3</sup>Başasistan, <sup>4</sup>Patolog, Doç.Dr

\*Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üsküdar, İstanbul, \*\*Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın hastalıkları ve Doğum A.D., Maltepe, İstanbul

**Yazışma adresi:** S.paşa Cd. Mine Sk. 9\13 B.evler \ İst  
**e-posta:** bernadr23@hotmail.com

### ÖZET

Villoglandüler papiller adenokanser (VGPA) nispeten nadir görülen bir servikal adenokanser varyantı olup literatürde prognozunun çok iyi olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda iki VGPA olgusu sunulmuştur. Olgularımızdaki klinik karara olan etkisi gözönüne alındığında VGPA'nın patolojik ayırıcı tanısının daha ayrıntılı yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Villoglandüler papiller adenokanser

### SUMMARY

**(Villoglandular Adenocarcinoma: Diagnostic Dilemma)**

Villoglandular papillary adenocarcinoma (VGPA) is a rarely described form of adenocarcinoma of the uterine cervix which seems to have an excellent prognosis. We presented two VGPA cases in this study. We agreed to be performed differential diagnosis of VGPA cautiously because of its effects on clinical management.

**Key words:** Villoglandular papillary adenocarcinoma

### GİRİŞ

Villoglandüler papiller adenokanser (VGPA) nispeten nadir görülen bir servikal adenokanser varyantı olup literatürde prognozunun çok iyi olduğu ve tedavide sadece servikal konizasyonun yeterli olabileceği bildirilmektedir (1-9). Fakat patolojik olarak başta seröz papiller adenokanser, villoglandüler komponent içeren tipik müsinöz adenokanser, endometrial adenokarsinomanın villoglandüler papiller karsinoma alt tipi ve adenoskuamöz kanser olmak üzere diğer adenokanserlerden ayırılması güçtür (10-14). Biz bu seyrek karşılaşılan servikal adenokanser tipinin patolojik ayırıcı tanısının klinik yönetime etkisini vurgulamak için kliniğimizdeki iki vakayı sunmak istedik.

### OLGU SUNUMU

İlk olgumuz 54 yaşında, gravida 4, parite 3, 10 yıldır menopozda idi. Hasta kliniğimize 2 ay önce postmenopozal kanama nedeniyle başvurduğu bir hastanede yapılan servikal kitle biopsi sonucunun endometrial adenokanser gelmesi üzerine refere edilmiş idi. Kliniğimizde tekrarlanan kitle biopsisinin histopatolojik incelemesi serviks seröz papiller adenokanseri olarak değerlendirildi. Yapılan tam kan ve rutin biyokimya tetkikleri normal sınırlarda idi. Hastada CA 125, CEA, AFP ve hCG seviyeleri normal sınırlarda saptandı. Hasta yapılan jinekolojik muayenede

serviks CA evre 1b olarak değerlendirildi ve laparotomik tip 3 histerektomi + pelvik paraaortik lenf nodu örneklemesi + omentektomi + peritoneal sıvı örneklemesi yapıldı. Postoperatif spesmenin patolojik incelemesinde tümör servikste lokalize 2x1x0.3 cm boyutlarında iyi diferansiye villoglandüler papiller adenokarsinoma, grade 1, stromal invazyon derinliği 0.3 cm, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı (-), lenfovasküler tutulum (-) idi. Buna göre tümör cerrahi olarak evre 1b1 olarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyamada EMA diffüz immün(+), CEA %50 oranında (+), CA 125 diffüz immün(+), Ki 67 %30 oranında (+) ve vimentin (-) olarak bulundu.

İkinci olgumuz 28 yaşında, gravida 2, parite 2 idi. Hasta kliniğimize 3 aydır devam eden anormal uterin kanama nedeniyle başvurdu. Yapılan servikovajinal smear sonucu "atipik glandüler hücreler (AGC) NOS-neoplastik" ve servikal kitle biopsisi histopatoloji sonucu ise villoglandüler papiller adenokarsinoma olarak geldi. Yapılan tam kan ve rutin biyokimya tetkikleri normal sınırlarda idi. Hasta yapılan jinekolojik muayenede serviks CA evre 1b2 olarak değerlendirildi ve laparotomik tip 3 histerektomi + pelvik paraaortik lenf nodu örneklemesi + omentektomi + peritoneal sıvı örneklemesi yapıldı. Postoperatif spesmenin histopatolojik incelemesinde tümör 5x5 cm

çapında endometrioid tip adenokarsinoma, grade 1, stromal invazyon derinliği 1.5 cm idi, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı (-), lenfovasküler tutulum (-) idi. Buna göre tümör cerrahi olarak evre 1b2 olarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyamada ER (-), PR (-) bulundu. Bunun üzerine servikal adenokanserin overe metastaz yapabileceği düşünülerek hastaya relaparotomi ve ooferektomi yapıldı ve postoperatif radyoterapi planlandı.

## **TARTIŞMA**

VGPA nadir rastlanan bir servikal adenokanserdir. Literatürde şimdiye kadar 100'den az vaka yayınlanmıştır. Yapılan bir çalışmada ise servikal adenokanserler arasındaki sıklığı %2 olarak bildirilmiştir (15). Tümörün genç yaşlarda (23-54) görüldüğü (8,9) belirtilse de literatürde 69 yaşında bir olgu sunumu vardır (16). Literatürde VGPA patofizyolojisinde HPV'nin olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (17). Patolojik ayırıcı tanısı ise gerek smear gerekse patoloji spesmenlerinde zorluk yaratmaktadır. Literatürde smearlerde bu tanının kolaylıkla atlanabileceği villoglandüler komponenti olan tipik serviks adenokanseri, papiller seröz karsinoma, adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli adenokanser ile karıştırılabileceği bildirilmiştir (18-20). Fakat dikkatli inceleme yapılırsa bazı özelliklerin (hücre gruplarında "feathered edge (kuştüyü kenarı)" olmaması, nükleer crowding, hafif atipi gibi) tanıda yardımcı olabileceği de belirtilmiştir (19). Alfsen ve ark da adenoskuamöz kanser ve VGPA arasındaki interobserver farklılığın anlamlı olduğunu bu yüzden klinisyenin histopatolojik tanıların potansiyel değişkenliği nedeniyle uyanık olması gerektiğini ifade etmiştir. Zhou ve ark da (12) patolojik olarak serviks seröz papiller adenokanserlerinin en çok low grade VGPA ile karıştığını göstermiştir. Bizim de ilk vakamıza preoperatif kitle biyopsisinde serviks seröz papiller adenokanseri tanısı konulmuş idi.

VGPA prognozu diğer servikal adenokanserlerin tersine çok iyi olarak bildirilmiştir. Literatürde konservatif tedavi (konizasyon, basit histerektomi) nin yanısıra radikal histerektomi ve neoadjuvan/adjuvan radyoterapi uygulayan yazarlar mevcuttur (2,4,5,7-9,21-23). Bugüne kadar bildirilen

vakalardan sadece 4 hastada lenf nodu metastazı saptanmıştır (2,21,24). Fakat gerek genç yaşta görülmesi gerekse lenf nodu metastazına çok az rastlanması nedeniyle konservatif yaklaşım ön plandadır. Ancak patolojik tanıdaki karışıklıklar konservatif tedavi için sorun yaratabilmektedir. Al Nafussi ve ark (14) 71 yaşındaki bir olguda endometrium adenokanserinin villoglandüler papiller alt tipinin VGPA olarak değerlendirildiğini ve hastanın loop eksizyon sonrası ikinci bir operasyon geçirmek zorunda kaldığını bildirmiştir. Bouman ve ark (11) ise patolojik tanısı servikse sınırlı VGPA olan 3 olgudan birinde postoperatif olarak skuamöz diferansiyasyonu olan infiltre komponent, diğerinde VGPA yanısıra yüzeysel infiltrasyonu olan orta diferansiye papiller adenokanser saptamıştır. Bu yüzden konservatif tedavi yapılmadan önce kötü prognostik belirteçlerin dikkatle incelenmesi gerektiğini, VGPA'ya diğer kanser tipleri de eşlik ediyorsa konservatif tedavi seçeneğinin bir daha düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Collinet ve ark (3) da bildirdikleri olguya invaziv skuamöz hücreli adenokanserin de eşlik ettiğini, dolayısıyla seçilmiş vakalarda konservatif tedavinin uygulanması gerektiğini ifade etmişlerdir. Stanley-Christian H ve ark (13) ise 3 VGPA olgusunun birinde rezidüel invaziv endoservikal adenokanser saptamıştır. Bu nedenle konservatif tedavi düşünülen hastalarda tümörün histolojik karakteristiklerinin dikkatle incelenmesi gerektiğini ifade etmiştir.

Olgularımız değerlendirildiğinde ilk olgumuzda radikal histerektomi küratif olmuştur. İkinci olgumuzda ise yaşı genç olmasına rağmen konservatif tedavi tercih edilmemiştir bununla birlikte hasta ikinci kez opere olmak zorunda kalmıştır. Ayrıca bu olguda tümörün > 4 cm olması nedeniyle neoadjuvan kemoterapi veya sadece radyoterapi de olası tedavi metotları arasındadır. Ancak hastanın preoperatif yapılan rektovaginal muayenesinde kitlenin rezektabl olarak saptanması nedeniyle cerrahi yaklaşım uygulanmıştır. Ayrıca 4 cm'den daha büyük servikal kanserlerde neoadjuvan tedavi konusunda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (26). İkinci operasyonda hastanın fertilesini tamamlamış olması ve serviks adenokanserlerinin over metastazı oranının %3-7 olması (25) nedeniyle

ooferektomi tercih edilmiştir. Ayrıca hastaya hormon replasman tedavisi başlanarak, belli periyotlarla vaginal kaf smear, jinekolojik muayene, pelvik ve abdominal görüntüleme için rutin takip planlanmıştır.

Bu iki olgumuzda da görüldüğü gibi klinik yönetimi etkileyebileceğinden özellikle reproduktif çağıdaki serviksin adenokanserlerinin histopatolojik tanısında VGPA ayırıcı tanısının jinekopatolog tarafından çok dikkatli bir şekilde yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

### **KAYNAKLAR**

1. Utsugi K, Shimizu Y, Akiyama F, Umezawa S, Hasumi K. *Clinicopathologic features of villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix*. *Gynecol Oncol* 2004; 92:64-70.
2. Khunamornpong S, Maleemonkol S, Siriaungkul S, Pantusart A. *Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a report of 15 cases including two with lymph node metastasis*. *J Med Assoc Thai* 2001;84:882-8.
3. Collinet P, Prolongeau JF, Vaneecloo S. *Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86:101-3.
4. Borgo G, Feyles E, Gaglio A, Tagliani L, Andron A. *Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix: report of a case*. *Tumori* 1998;84:717-9.
5. Lu FH, Chen BF, Yang YC. *Well-differentiated papillary villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a case report*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998;61:436-40.
6. Datta CK. *Well-differentiated papillary villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix*. *W V Med J* 1997;93:186-8.
7. Reed W, Abeler VM, Trope CG. *Villous glandular adenocarcinoma of the uterine cervix. A subtype with favourable prognosis?* *Tidsskr Nor Laegeforen* 1993;113:2569-71.
8. Jones MW, Silverberg SG, Kurman RJ. *Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 24 cases*. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:1-7.
9. Young RH, Scully RE. *Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinicopathologic analysis of 13 cases*. *Cancer* 1989;63:1773-9.
10. Alfsen GC, Reed W, Abeler VM. *Reproducibility of classification in non-squamous cell carcinomas of the uterine cervix*. *Gynecol Oncol* 2003;90:282-9.
11. Bouman A, Oosterhuis GJ, Naudin ten Cate L, van Doorn GA. *Villoglandular papillary adenocarcinoma of the cervix. Beware of a wolf in sheep's clothing*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;87:183-9.
12. Zhou C, Gilks CB, Hayes M, Clement PB. *Papillary serous carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 17 cases*. *Am J Surg Pathol* 1998;22:113-20.
13. Stanley- Christian H, Heim BK, Hines JF, Hall KL, Willett GD, Barnes WA. *Villoglandular adenocarcinoma of the cervix: a report of three cases and review of the literature*. *Gynecol Oncol* 1997;66:327-30.
14. Al-Nafussi A, Obafunwa J, Jordan LB, Fulton I, Martin C, Beattie G. *Cervical implant from villoglandular endometrial adenocarcinoma masquerading as cervical villoglandular adenocarcinoma*. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:308-11.
15. Alfsen GC, Thoresen SO, Kristensen GB, Skovlund E, Abeler VM. *Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumours in all age groups: a population based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990*. *Cancer* 2000;89:1291-9.
16. Reale D, Vitullo G, Di Virgilio M, Trubiani O, Pizzicannelle G. *Villoglandular adenocarcinoma of uterine cervix: a case report*. *Pathologica* 2001;93:128-31.
17. Yamazawa K, Matsui H, Seki K, Mitsuhashi A, Kawamata Y, Shirasawa H, Sekiya S. *Human papillomavirus-positive well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of uterine cervix: A case report and review of the literature*. *Gynecol Oncol* 2000;77:473-7.
18. Khunamornpong S, Siriaungkul S, Suprasert P. *Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of uterine cervix: cytomorphic observation of five cases*. *Diagn Cytopathol* 2002;26:10-4.
19. Chang WC, Maticic JP, Zhou C, Thomson T, Clement PB, Hayes MM. *Cytologic features of villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: comparison with typical endocervical adenocarcinoma with a villoglandular component and papillary serous carcinoma*. *Cancer* 1999;67:5-11.

**20.** Ballo MS, Silverberg SG, Sidawy MK. Cytologic features of well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the cervix. *Acta Cytol* 1996;40:536-40.

**21.** Utsugi K, Shimizu Y, Akiyama F, Hasumi K. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix with bulky lymph node metastases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:186-8.

**22.** Lakhtakia R, Singh MK, Taneja P, Kapila K, Kumar S. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the cervix: case report. *J Surg Oncol* 2000;74:297-9.

**23.** Wiesenfeld U, Baraggino E, Melato M. Villoglandular adenocarcinoma of the cervix uteri: A case report and analysis of the literature. *Minerva Ginecol* 1997;49:221-4.

**24.** Garcea A, Nunns D, Ireland D, Brown L. A case of villoglandular papillary adenocarcinoma of the cervix with lymph node metastasis. *BJOG* 2003;110:627-9.

**25.** Park RC, Thigpen JT. Cancers of uterine cervix: The Gynecologic Oncology Group Experience. *Postgraduate Obstetrics and Gynecology* 1991; 11:1.

**26.** Krivak TC, McBroom JW, Elkas JC. Cervical and vaginal cancer. In: Berek JS, eds. *Novak's Gynecology*, 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2002: 1199-1244.