

ENDOMETRİYAL STROMAL SARKOM: BİR OLGU NEDENİYLE GÜNCEL LİTERATÜRÜN İRDELENMESİ *

Altay GEZER, Tarık ALTINOK, Seyfettin ULUDAĞ, Zerrin CALAY

Background.- Uterine sarcomas are rare tumors of uterus. They form a morphologically heterogeneous group of malignancy with aggressive nature and fatal course. Endometrial stromal sarcomas are a subgroup within uterine sarcomas with exceptional features.

Observation.- A case of endometrial stromal sarcoma is presented and the case is discussed mainly with respect to the efficiency of the preoperative diagnostic tests and the various alternatives of the therapy.

Gezer A, Altinok T, Uludağ S, Calay Z. Endometrial stromal sarcoma: Case report and review of the current literature. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 189-192.

Ender görülmeleri nedeniyle uterus sarkomlarının tanı, klinik gidiş, yayılım ve tedavilerine ilişkin literatürde ber- raklaşmamış pek çok nokta bulun- maktadır. Kliniğimizde tedavisini gerçekleştirdiğimiz bir endometriyal stromal sarkom olgu- sunu sunarak uterus sarkomları ve özellikle en- dometriyal stromal tümörlerle ilgili, güncel bil- gileri gözden geçirmek istedik.

OLGU SUNUMU

AB, 51 yaşında, 33 yıllık evli, G9 P4 A2 C2

5.9.1996 tarihinde vaginal kanama yakınması ile kli- niğimiz polikliniğine başvuran hasta daha önceki adetle- rinin düzenli olduğunu tarif etmekteydi. (Prot No:15315/ 23).

Pelvik muayenesinde, uterus 10 gebelik haftası ile uyumlu büyüklükte ve myomatö saptandı. Kaviteden ka- namalıydı. Transvaginal ultrasonografisinde, uterus 124x 68x70 mm boyutlarında, uterus arka duvar lokalizasyo- nunda 81x59 mm intramural myom olduğu saptandı. Ult- rasonografide, adneksiyel bölgelerde özellik yoktu. Has- tanın sistemik fizik muayenesi ve laboratuvar bulguları normal sınırlarda belirlendi.

6.9.1996'da uygulanan dilatasyon ve kürtaj materya- linin patolojisi :“Desidual reaksiyon gösteren endometri- yum”olarak öğrenildi.

Hastaya, 30.9.1996 tarihinde, “myoma uteri” ön tanı- sıyla “total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo- ooferektomi” uygulandı. Postoperatif izleminde bir sorun olmayan hasta, 7.10.1996 tarihinde taburcu edildi.

Operasyonda çıkarılan piyesin patolojik incelemesi sonucu “Adenomyosis zemininde gelişmiş low grade endometriyal stromal sarkom” olarak bildirildi (Şekil 1a- 1b).



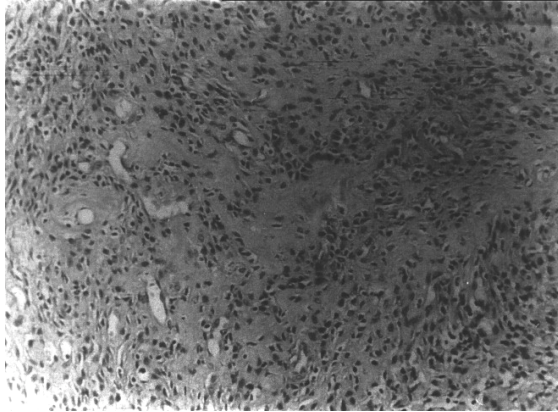
Şekil 1a. Myometriyum içerisinde karakteristik yayılım patterni gösteren stromal hücrelerden oluşan tümör dokusu (x100, HE)

TARTIŞMA

Uterus sarkomları ender görülen tümörler- dir. Kadın genital sistemindeki malign hasta- lıkların %1-3'ünü ve korpus uterinin malign tümörlerinin % 3-7.4'ünü oluştururlar.¹ Uterus sarkomları, morfolojik ve histolojik olarak he- terojen tümörlerdir ve endometriyal karsinom-

* **Anahtar Kelimeler:** Uterus, Sarkom, Endometriyal stromal sarkom; **Key Words:** Uterus, sarcoma, endometrial stromal sarcoma; **Alındığı Tarih:** 20 Temmuz 2001; Uzm. Dr. Altay Gezer, Prof. Dr. Tarık Altinok, Prof. Dr. Seyfettin Uludağ: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Prof. Dr. Zerrin Calay: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Uzm. Dr. Altay Gezer, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul.

lardan daha kötü prognoza sahiptirler; öyleki uterus sarkomları için bildirilen 5 yıllık yaşam oranları %49 kadarken, endometriyal karsinomlarda bu oran % 87 civarındadır.^{2,3} ABD’de uterus sarkomlarının bildirilen yıllık insidansı milyonda 1.7’dir; bunların çoğunluğunu miks mezodermal sarkomlar (%48) ve leiomyosarkomlar (%37) oluşturmaktadır.^{2,3}



Şekil 1b. Küçük, uniform görünümde, endometriyal stromal hücreleri taklit eden low-grade stromal sarkom, tümörde geniş hyalinizasyon alanları (x400,HE).

Risk faktörlerine ilişkin yapılan çalışmalarda, terapötik iyonize edici radyasyon alan hastalarda uterus sarkomu insidansının arttığı belirlenmiştir.^{2,3,4} Harlow ve ark, siyah ırk kadınlarında beyaz ırk kadınlarına oranla 27 kat daha fazla ve %60 oranında malign Müllerian sarkom ve leiomyosarkom görüldüğünü bildirmişlerdir.⁵ Menarşın erken olmasının (13 yaşından önce) leiomyosarkom riskini arttırdığı, ancak doğum yapmış kadınlarda riskin azaldığı bildirilmektedir.⁶ Canlı doğum sayısı arttıkça risk daha da azalma eğilimindedir.⁶ Bazı çalışmalar, uterus sarkomu görülme ortalama yaşının uterus leiomyomu görülme yaşından yaklaşık olarak 10 yıl daha geç olduğunu göstermiştir.^{7,8} Klinik olarak, menopoz sonrası bir uterus tümörünün büyüklüğünün artması sarkom şüphesini uyandırır.⁸

Uterus sarkomları, üç ana histolojik tipe incelenmektedir. Bunlar endometriyal stromal sarkom (ESS), leiomyosarkom (LMS) ve malign mikst Müllerian tümör (MMMT)’dür. Ute-

rus sarkomları endometriyum adenokanseri benzeri evrelendirilirler.⁹

Endometriyal stromal tümörler, tüm uterus neoplazilerinin yaklaşık olarak %0.2’sini ve uterus sarkomlarının %7-15’ini oluştururlar.¹⁰⁻¹² Yıllık insidansları 0.19/100 000 olarak bildirilmektedir.¹³ Endometriyal stromal sarkomlar, çoğunlukla perimenopozal yaş grubunda izlenmektedirler. Hastaların 1/3’ü postmenopozik dönemdedirler. Etyolojide, parite, birlikte görülen hastalıklar ve pelvik radyasyonla ilişki saptanmamıştır.¹⁴ Sitogenetik çalışmalar, 1, 7 ve 11. kromozomdaki genomik değişikliklerin uterus sarkomlarında tümör başlangıcı ve ilerlemesinde önemli rolü olduğunu vurgulamaktadır. Özellikle 11q22’deki değişikliklerin üzerinde durulmaktadır.¹⁵

Endometriyal stromal tümörler, endometriyal stromal hücrelere benzeyen hücrelerden oluşurlar. Tümördeki mitotik aktivite ve tümör içerisinde vasküler invazyon varlığına göre üç farklı endometriyal stromal tümörden söz edilmektedir. Bunlar; endometriyal stromal nodül, endolenfatik stromal myosis (Düşük gradeli ESS) ve endometriyal stromal sarkom (Yüksek gradeli ESS)’dur. Endometriyal stromal sarkom, histopatolojik olarak nükleer polimorfizmin belirginliği ve mitotik aktivite fazlalığı ile ayrılır.^{16,17} Flowsitometrik analizde, endometriyal stromal sarkomda anöploid ve proliferatif indeks daha yüksek bulunur.¹⁸

Endometriyal stromal sarkomlar, genellikle uterus kavitesine uzanan kitleler oluştururlar. Myometriyum içerisinde tek odak olarak belirlenmesi enderdir. Bu özellikteki lezyonların adenomiyosis zemininde geliştiği öne sürülmektedir.¹⁹ Olgumuzda preoperatif olarak “myoma uteri” olarak değerlendirilen kitlenin bu ender biçime uyduğu saptanmıştır.

Olgumuzda preoperatif olarak uygulanan tanısal yöntemler olan transvaginal ultrasonografi ve endometriyal biyopsi endometriyal stromal sarkom tanısının koyulmasında yetersiz kalmaktadır. Preoperatif endometriyal küretaj aracılığı ile uterus sarkomlarında tanı koyulma oranı ancak %4 olarak bildirilmektedir.¹¹ Bu oran endometriyal stromal sarkomlar için % 70-80 olarak belirlenmiştir.^{20,21} 1985-1999 yıl-

ları arasında kliniğimizde histerektomi uygulanan 2730 olgunun 11'inde postoperatif uterus sarkomu tanısı konulmuştur. Bu olguların ortalama yaşları $49.63 \pm 13.02(29-78)$ 'dir. Preoperatif tanılar arasında 5 olguda izlenen 'myoma uteri'(%45) öne çıkmaktadır. Ancak olgumuz da dahil olmak üzere bu olguların hiçbirinde, endometriyal kürtaj tanı koydurucu olamamıştır.

Preoperatif diğer tanı yöntemleri olarak tümör markerları ve renkli doppler ultrasonografinin etkinliği araştırılmaktadır. Kuryak ve ark. bir çalışmada malign miyometriyal lezyonların ayırıcı tanısında renkli doppler ultrasonografinin duyarlılığını %90 ve özgüllüğünü %99 olarak bildirmişlerdir.²² Tümör belirteçlerinin uterus sarkomlarındaki etkinliği sınırlıdır.²³ Olgumuzda, renkli doppler ultrasonografinin preoperatif olarak tanının yönlendirilmesine yardımcı olabileceği bir gerçektir, ancak bu bilgi uygulanacak tedavinin yönlendirilmesinde önem kazanmayacaktır.

Endometriyal stromal tümörler prognoz açısından belirgin fark gösterirler. En önemli prognostik ölçütlerin tanı anında tümör kitlesinin büyüklüğü ve yayılımı olduğu bildirilmektedir.^{24,25} Düşük gradeli tümörlerde, 5 yıllık sağkalım oranı %80-100 arasında ve rekürrenslerin daha geç (ortalama 3 yıl) görüldüğü bildirilmiştir.^{24,25} Sıklıkla pelvik ya da intraabdominal rekürrensler izlenir. Reküren tümör rezeke edilebilir, hormonal tedaviye ya da radyoterapiye yanıt oranları daha yüksektir. Buna karşın, yüksek gradeli tümörlerde prognoz belirgin olarak daha kötü ve beklenen yaşam süreleri daha kısadır. Yüksek gradeli tümörlerde 5 yıllık sağ kalım oranları % 25-55 arasında ve ortalama rekürrens süresi 7 ay olarak bildirilmektedir.^{24,25}

Endometriyal stromal tümörlerde primer tedavi cerrahidir. Genellikle, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygulanmaktadır. Ooferektominin histerektomiye eklenmesi tartışmalıdır. Ooferektominin tedaviye ek yararı olmadığını öne süren yazarların yanısıra, tümörün östrojenlerden etkilenmesinin olası olduğunu ve bu yüzden ooferektominin tedaviye eklenmesi gerekliliğini sa-

vunanlar da vardır.^{26,27} Endometriyal stromal sarkomlarda cerrahi lenfadenektominin eklenmesi de halen tartışmalıdır.²⁶

Tedaviye radyoterapi, kemoterapi ya da hormonal tedavinin eklenmesi prognozu belirgin olarak değiştirmemektedir. Radyoterapinin pelvik rekürrensleri ve kemoterapinin uzak metastazları önlemekte etkili olabileceği bildirilmektedir.¹¹ fakat rekürrenslerin genellikle uzak bölgelerde görülmesi radyoterapinin uygulama şekli ve dozu için belirsizliğe yol açmaktadır.²⁵ Doksorubisin ve ifofosfamid içeren kemoterapi protokollerinin rekürrens oranlarına etkili olamadığı bildirilmektedir.²⁷ Uterus sarkomlarında berraklaşmış bir kemoterapi protokolü halen bulunmamaktadır. Yeni kemoterapodik ajanlar ve kombinasyon rejimlerinin denenmesi gerekmektedir. Düşük gradeli endometriyal stromal sarkomlarda, progesteron adjuvan hormonoterapi olarak denenebilir.²⁸ Olgumuzun postoperatif izleminde pelvik radyoterapi uygulandı. Tümöral dokunun miyometriyum içerisinde tek odakta sınırlı olarak saptanması ve düşük gradeli olması uzak metastaz olasılığını oldukça azaltmakta ve iyi prognoz şansını yükseltmektedir.

SONUÇ

Endometriyal stromal tümör olasılığı, perimenopozal dönemde düzensiz vaginal kanama yakınması ile başvuran her hastada düşünülmelidir. Preoperatif tanıya yönelik bütün olanaklar değerlendirilmeli ve endometriyal stromal tümör varlığında tedavi lezyonun grade ve yaygınlığına uygun olarak bireyselleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Olah KS, Gee H, Blunt S, Dunn JA, Chan KK. Retrospective analysis of 318 cases of uterine sarcoma. *Eur J Cancer* 1991, 27: 1095-1099.
2. Levenbeck CF, Tortolero LG, Pandey DK, Malpica A, Baker VV, Whittaker L, Johnson E, Follen Mitchell M. Uterine Sarcoma In Follen Mitchell M, Schottenfeld D, Kitlong W (eds): *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, Gynecologic Cancer Prevention*, 1996, 23: 457- 473.

3. Page HS, Asire AJ. Cancer rates and risks. NIH Publication No: 85-691, Washington DC, US Department of Health and human Services, 1985.
4. Schwartz Z, Dgani R, Lancet M, Kesser I. Uterine sarcoma in Israel: a study of 104 cases. *Gynecol Oncol* 1985, 20: 354-363.
5. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of Sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst* 1986, 76: 399-402.
6. Dihn TV, Slavin RE, Bhangavan BJ, Hannigan Ev, Tiamson EM, Yandell RB. Mixed Müllerian Tumors of the uterus: a clinicopathological study. *Obstet Gynecol* 1989, 74: 388-392.
7. Marchese MJ, Liskow AS, Crum CP. Uterine sarcoma. A clinicopathologic study 1965-1981. *Gynecol Oncol* 1984, 18: 299-304.
8. Cristopherson WM, Williamson EO, Gray LA. Leiomyosarcoma of the uterus. *Cancer* 1972, 29: 1512-1516.
9. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of the sarcomas of the uterus. *JNCI* 1986, 76: 399.
10. Fenton AN, Burke L. Sarcoma of the uterus: A record of 26 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1952, 63: 158.
11. Rose PG. Uterine sarcoma. In Piver MS(ed): *The Handbook of Gynecologic Oncology*. 2nd edition, Little Brown Co., Boston, 1996, 159.
12. Atasü T, Uludağ S, Girişken G. Endometrial Stromal Sarcoma. *Cerrahpaşa Tıp Bülteni* 1983, 15: 65-70.
13. Echt G, Jepson J, Steel J. Treatment of uterine sarcoma. *Cancer* 1990, 66: 35-39.
14. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst* 1986, 76: 399-402.
15. Laxman R, Currie JL, Kurman RJ et al. Cytogenetic profile of uterine sarcomas. *Cancer* 1993, 71: 1283.
16. Taina E, Maenpaa J, Erkkola R. Endometrial stromal sarcoma. A report of 9 cases. *Gynecol Oncol* 1989, 32: 156-162.
17. Crabtree T, Kempson RL, Hendrickson MR. Endometrial stromal sarcoma: a clinicopathological study of 56 cases. *Lab Invest* 1985, 52: 198.
18. Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. I A clinicopathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 1966, 19: 755-766.
19. Malmstrom H, Schmidt H, Persson PG et al. Flowcytometric analysis of uterine sarcoma: ploidy and S phase rate as prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 1992, 44: 172.
20. Kahanpaa KV, Wahlstorm TA, Grohn P. Sarcomas of the uterus a clinicopathological study of 119 patients. *Obstet gynecol* 1986, 67:417-424.
21. Piver MS, Rutledge FN, Copeland L et al. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. *Obstet Gynecol* 1984, 64:173.
22. Kuryak A, Kupesic S, Shalan H et al. Uterine sarcoma: a report of 10 cases studied by transvaginal color and pulsed doppler sonography. *Gynecol Oncol* 1995, 59:342.
23. Pastner B, Mann WJ. Use of serum Ca.125 in monitoring patients with uterine sarcoma: a preliminary report. *Cancer* 1988, 62: 1355.
24. Mansi JL, Ramachandura S, Wiltshaw E. Endometrial stromal sarcomas. *Gynecol Oncol* 1984,36: 113-118.
25. Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten S. Uterine sarcomas: Natural history, treatment and prognosis. *Cancer* 1978, 42: 1152-1160.
26. Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: Lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 1993, 50: 105-109.
27. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifofosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin and cisplatin against soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993, 11: 1269-1275.
28. Montag TW, Manart FD. Endolymphatic stromal myosis: Surgical and hormonal therapy for extensive venous recurrence. *Gynecol Oncol* 1989, 33: 255-260.